

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

01.07.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年   6 月 3 0 日  
Date of Application:

REC'D 19 AUG 2004

WIPO                      PCT

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 1 8 7 7 9 6  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 1 8 7 7 9 6 ]

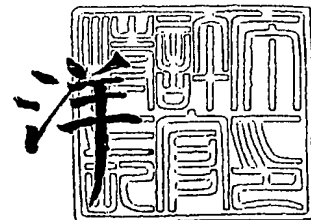
出      願      人            第 一 製 薬 株 式 会 社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   8 月   5 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 P02761506

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【氏名】 窪田 秀樹

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【氏名】 安河内 孝則

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【氏名】 宮内 智

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 110000084

【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所

【代表者】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100068700

【弁理士】

【氏名又は名称】 有賀 三幸

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100089048

【弁理士】

【氏名又は名称】 浅野 康隆

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100117156

【弁理士】

【氏名又は名称】 村田 正樹

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100111028

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 博人

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1



【物件名】	要約書 1
【プルーフの要否】	要



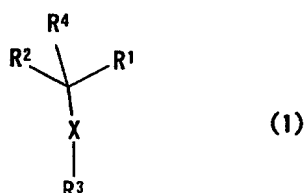
【書類名】 明細書

【発明の名称】 複素環メチルスルホン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

【化 1】



(式中、 $R^1$ 及び $R^3$ は、各々独立に置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい芳香族複素環式基を示し、 $R^2$ は置換基を有していてもよい飽和若しくは不飽和の単環式複素環式基又は不飽和の多環式複素環式基を示し、 $R^4$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示し、 $X$ は $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示す。)

で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 2】  $R^1$ 及び $R^3$ が各々独立に置換基を有していてもよいフェニル基である請求項 1 に記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 3】  $R^1$ 及び $R^3$ が、各々独立に、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ホルミル基、 $C_{2-6}$ アルカノイル基、カルボキシ基、カルボキシアミノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$ アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオカルバモイル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルチオカルバモイル基、メルカプト基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基から選ばれる 1～3 個の置換基を有していてもよい芳香族炭

化水素基又は芳香族複素環式基である請求項 1 に記載の化合物、その N-オキシド、その S-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 4】  $R^1$  及び  $R^3$  が、各々独立に、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、ホルミル基、 $C_{2-6}$  アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、ジ  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、 $C_{1-6}$  アルキルチオカルバモイル基、ジ  $C_{1-6}$  アルキルチオカルバモイル基、メルカプト基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、及び  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよいフェニル基である請求項 1 に記載の化合物、その N-オキシド、その S-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 5】  $R^2$  が、置換基を有していてもよいピリジル基である請求項 1 ~ 4 に記載の化合物、その N-オキシド、その S-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物

【請求項 6】  $R^2$  が、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、カルボキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル  $C_{1-6}$  アルキル基、複素環-カルボニル  $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-スルホニル  $C_{1-6}$  アルキル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニル  $C_{1-6}$  アルキル基、複素環- $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素- $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  芳香族炭化水素-チオ  $C_{1-6}$  アルキル基、アジド- $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ  $C_{1-8}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、ビス ( $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、(ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル) ( $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルカノイルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、ジ (

C<sub>2-6</sub>アルカノイル) アミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ (C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ (C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル) アミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、カルバモイルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、N, N-ジ C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノスルホニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-スルホニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノ C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、N, N-ジ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-アルケニルカルボニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルボニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-チオカルボニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-カルボニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシオキサリルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、(C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-スルホニル) (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、カルバモイルオキシ C<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ C<sub>1-6</sub>アルキル基、N, N-ジ C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルオキシ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-オキシカルボニルオキシ C<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環カルボニルヒドラゾノメチル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルボニルヒドラゾノメチル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、カルボキシ-C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>2-6</sub>アルケニル基、カルバモイル C<sub>2-6</sub>アルケニル基、複素環-アルケニル基、ホルミル基、カルボキシル基、複素環-カルボニル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキル

カルバモイル基、N，N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルバモイル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、複素環-カルバモイル基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルバモイル基、ヒドラジノカルボニル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N'-C<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N'，N'-ジC<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N，N'-ジC<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N，N'，N'-トリC<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N'-（複素環-カルボニル）-ヒドラジノカルボニル基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、（C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル）（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、（C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、（C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、複素環-アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、カルボキシルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、（カルボキシルC<sub>1-6</sub>アルキル）（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、（複素環-C<sub>1-6</sub>アルキル）（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、（ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル）（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルオキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、（C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル）（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフォニルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、（C<sub>1-6</sub>アルキルスルフォニル）（C<sub>1-6</sub>アル

キル) アミノ基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、複素環-カルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルボニルアミノ基、複素環-アミノ基、ヒドロキシイミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ基、オキシ基、ヒドロキシイミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素基、複素環式基(ここで、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素基又は複素環若しくは複素環式基には、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ホルミル基、C<sub>2-6</sub>アルカノイル基、カルボキシ基、カルボキシアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、チオC<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ基、チオC<sub>2-6</sub>アルカノイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、メルカプト基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、及びC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基から選ばれる1~3個が置換していてもよい。) から選ばれる1~3個が置換していてもよい単環式若しくは多環式複素環式基である請求項1~4に記載の化合物、そのN-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項7】 R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、カルボキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>

-6アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-カルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-スルホニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-チオC<sub>1-6</sub>アルキル基、アジド-C<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-8</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ビス(C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、(ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル)(C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>2-6</sub>アルカノイル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、カルバモイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノスルホニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-スルホニルアミノ-C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-チオカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-カルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシオキサリルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、(C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-スルホニル)(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1-6</sub>

アルキル基、カルバモイルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-オキシカルボニルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環カルボニルヒドラゾノメチル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素カルボニルヒドラゾノメチル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、カルボキシ-C<sub>2-5</sub>アルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>2-6</sub>アルケニル基、カルバモイルC<sub>2-6</sub>アルケニル基、複素環-C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ホルミル基、カルボキシル基、複素環-カルボニル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルバモイル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、複素環-カルバモイル基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルバモイル基、ヒドラジノカルボニル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N'-C<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N', N'-ジC<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N, N'-ジC<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N, N', N'-トリC<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N'-(複素環-カルボニル)-ヒドラジノカルボニル基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル)(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ

(C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、複素環-アミノ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、カルボキシル C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(カルボキシル C<sub>1-6</sub>アルキル) (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(複素環-C<sub>1-6</sub>アルキル) (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(ヒドロキシ C<sub>1-6</sub>アルキル) (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルオキシ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルオキシ C<sub>1-6</sub>アルキル) (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフォニル C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルキルスルフォニル) (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub>アルコキシ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、複素環-カルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルボニルアミノ基、複素環-アミノ基、ヒドロキシイミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ基、オキソ基、ヒドロキシイミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素基、複素環式基(ここで、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素基又は複素環式基には、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ホルミル基、C<sub>2-6</sub>アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アミノ C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ジ C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、ジ C<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、チオ C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ基、チオ C<sub>2-6</sub>アルカノイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、メルカプト基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>



-6アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、及びC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基から選ばれる1～3個が置換していてもよい。））から選ばれる1～3個が置換していてもよいピリジル基である請求項1～4に記載の化合物、そのN-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項8】 請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬。

【請求項9】  $\beta$ アミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項8記載の医薬。

【請求項10】 アルツハイマー病又はダウン症の予防又は治療薬である請求項9記載の医薬。

【請求項11】 請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物及び薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

【請求項12】 請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物の、医薬製造のための使用。

【請求項13】 医薬が、 $\beta$ アミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項12記載の使用。

【請求項14】 医薬が、アルツハイマー病又はダウン症の予防又は治療薬である請求項13記載の使用。

【請求項15】 請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする $\beta$ アミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患の処置方法。

【請求項16】  $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患が、アルツハイマー病又はダウン症である請求項14記載の処置方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

**【発明の属する技術分野】**

本発明は  $\beta$  アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する作用を有する新規な化合物、及び  $\beta$  アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する種々の疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症、アミロイド沈着に関係する他の疾患の治療薬に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

アルツハイマー病は神経細胞の変性、脱落と共に老人斑の形成と神経原線維変化の病理学的特徴を有する神経変性疾患である。アルツハイマー病は記憶、認識、思考、判断等が進行的に損失する痴呆症状を引き起こし、最終的に死に至らせる。現在まで本疾患を予防、治療する有効な方法は知られていない。

**【0003】**

脳内に沈着した老人斑を構成する主たる蛋白質は  $\beta$  アミロイド蛋白 (amyloid  $\beta$  protein、A  $\beta$ ) であり、39-43個のアミノ酸から成る。 $\beta$  アミロイド蛋白は細胞障害性を示し、これによりアルツハイマー病が引き起こされ则认为られている (非特許文献1)。細胞から分泌される  $\beta$  アミロイド蛋白は主に40個或いは42個のアミノ酸から成るポリペプチドであり、特に42個から成る  $\beta$  アミロイド蛋白はより凝集性が強く早期に脳内に沈着すること、及び細胞毒性が強いことが知られている (非特許文献2)。 $\beta$  アミロイド蛋白はユビキチナスに生体で産生されているが、本来の機能は明らかとなっていない。

**【0004】**

$\beta$  アミロイド蛋白は膜蛋白であるアミロイド前駆体蛋白 (APP) からのプロセッシングにより産生される。家族性アルツハイマー病患者の中にはAPP遺伝子に変異が認められる症例が存在する。また、この変異APP遺伝子を導入させた細胞では  $\beta$  アミロイド蛋白の産生・分泌量が増加することが知られている。これらのことから、 $\beta$  アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する薬剤はアルツハイマー病の予防又は治療に有効であると考えられる。

**【0005】**

アミロイド前駆体蛋白から  $\beta$  アミロイド蛋白が切り出される過程において、 $\beta$  アミロイド蛋白N末側の切断に関与する  $\beta$  セクレターゼとしてアスパラギン酸プ

ロテアーゼであるBACE ( $\beta$ 側APP切断酵素) (非特許文献3) やAsp1 (非特許文献4) が報告されている。他方、C末側を切断する $\gamma$ セクレターゼについては、プレセニリンがその一部を構成していることが強く示唆されている (非特許文献5)。これら $\beta$ セクレターゼや $\gamma$ セクレターゼの阻害剤が報告されているが (非特許文献6)、その殆どがペプチド性の化合物である。

#### 【0006】

SMITHらは特許文献1においてスルホンアミド骨格を有し、 $\beta$ アミロイド蛋白産生を制御する化合物を開示している。またBELANGERらは特許文献2においてビスクロアルキルスルホンアミド骨格を有し、 $\gamma$ セクレターゼを阻害する化合物を開示している。また特許文献3、4及び5にも $\gamma$ セクレターゼを阻害するジアリールスルホン化合物が開示されている。また特許文献6にはアミロイド蛋白の凝集を阻害するチオナフタレン誘導体が開示されている。

#### 【0007】

##### 【非特許文献1】

サイエンス, 259巻, 514頁 (1993)

##### 【非特許文献2】

ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー, 270巻, 7013頁 (1995)

##### 【非特許文献3】

サイエンス, 286巻, 735頁 (1999)

##### 【非特許文献4】

モレキュラー アンド セルラー ニューロサイエンス, 16巻, 609頁 (2000)

##### 【非特許文献5】

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー, 44巻, 2039頁 (2001)

##### 【特許文献1】

国際公開第00/50391号パンフレット

##### 【特許文献2】

国際公開第01/70677号パンフレット

【特許文献3】

国際公開第02/081433号パンフレット

【特許文献4】

国際公開第02/081435号パンフレット

【特許文献5】

国際公開第03/18543号パンフレット

【特許文献6】

特開平9-95444号公報

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、前記の公知化合物とは化学構造が異なり、 $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌の優れた阻害作用を有し、医薬品として望ましい性質を有する化合物を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】

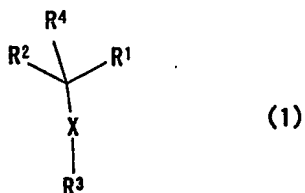
そこで本発明者は、種々検討した結果、下記一般式(1)で表される複素環メチルチオ化合物、複素環メチルスルフィン化合物、および複素環メチルスルホン化合物が優れた $\beta$ アミロイド蛋白産生・分泌阻害作用を有し、 $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する種々の疾患の治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】

すなわち、本発明は次の一般式(1)

【0011】

【化2】



**【0012】**

(式中、 $R^1$ 及び $R^3$ は、各々独立に置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい芳香族複素環式基を示し、 $R^2$ は置換基を有していてもよい飽和若しくは不飽和の単環式複素環式基又は不飽和の多環式複素環式基を示し、 $R^4$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示し、 $X$ は $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示す。)

で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物を提供するものである。

**【0013】**

また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬を提供するものである。

**【0014】**

また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物及び薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

**【0015】**

さらに本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩又はその溶媒和物の、医薬製造のための使用を提供するものである。

**【0016】**

さらにまた、本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩、又はその溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする $\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

**【0017】****【発明の実施の形態】**

一般式(1)で示される化合物について説明する。

**【0018】**

R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>で示される芳香族炭化水素基としては、フェニル基及びナフチル基が挙げられ、フェニル基が好ましい。

【0019】

R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>で示される芳香族複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個を有する5～6員の芳香族複素環式基が挙げられ、具体的にはピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基等が挙げられる。

【0020】

これらのうち、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、及びピリダジニル基が好ましく、ピリジル基、ピリミジニル基、及びピリダジニル基がより好ましく、ピリジル基及びピリミジニル基が特に好ましい。

【0021】

R<sup>2</sup>で示される飽和の単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個を有する3～7員の複素環式基が挙げられ、具体例としてはピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、アジリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ジオキサニル基、オキサチオラニル基、ヘキサヒドロピリミジニル等が挙げられる。

【0022】

これらのうち、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基が好ましく、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基がより好ましい。

## 【0023】

R<sup>2</sup>で示される不飽和の単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個を有する4～7員のものが挙げられ、具体例としてはピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、オキサゾリニル基、チアゾリニル基、イソオキサゾリニル基、イソチアゾリニル基、ピラニル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリミジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、テトラヒドロピリミジニル基等が挙げられる。

## 【0024】

これらのうち、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリミジニル基、テトラヒドロピリダジニル基が好ましく、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、及びチアゾリル基がより好ましい。

## 【0025】

R<sup>2</sup>で示される不飽和の多環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個を有する8～10員のものが挙げられ、具体的にはベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズジオキサニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニ

ル基、プリニル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基、カルバゾリル基、キサンテニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、キヌクリジニル基等が挙げられる。

#### 【0026】

これらのうち、ベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基が好ましく、ベンズイミダゾリル基及びクロメニル基がより好ましい。

#### 【0027】

$R^1$ 及び $R^3$ で示されるこれらの芳香族炭化水素基又は芳香族複素環式基にはハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、ホルミル基、 $C_{2-6}$ アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ $C_{1-6}$ アルキル基、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオカルバモイル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルチオカルバモイル基、メルカプト基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{6-10}$ 芳香族炭化水素基— $C_{1-6}$ アルキル基から選ばれる1～3個が置換していてもよい。

#### 【0028】

$R^1$ 及び $R^3$ で示される芳香族炭化水素基又は芳香族複素環式基に置換する基としては、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、カ



ルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基が好ましく、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基がより好ましく、ハロゲン原子が特に好ましい。また、ハロゲン原子の中でも、塩素原子及びフッ素原子が好ましい。

### 【0029】

R<sup>2</sup>で示される飽和若しくは不飽和の単環式複素環式基又は不飽和の多環式複素環式基に置換し得る基としては、基-Q<sup>101</sup>-Q<sup>102</sup>-Q<sup>103</sup>-Q<sup>104</sup>-Q<sup>105</sup>-Q<sup>106</sup>-Q<sup>107</sup>（ここでQ<sup>101</sup>は単結合、C<sub>1-6</sub>アルキレン基、C<sub>2-6</sub>アルケニレン基または複素環式基を示す。Q<sup>102</sup>は単結合、-O-、-NH-、-CH=N-、-C（アルキル）=N-、-N（アルキル）-または-S-を示す。Q<sup>103</sup>は単結合、-CO-、-CS-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-又は-CONH-を示す。Q<sup>104</sup>は単結合、C<sub>1-6</sub>アルキレン基、C<sub>2-6</sub>アルケニレン基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキレン基、C<sub>4-7</sub>シクロアルケニレン基、芳香族炭化水素基、または複素環式基を示す。Q<sup>105</sup>は単結合、-NH-または-N（アルキル）-を示す。Q<sup>106</sup>は単結合、-O-、-CO-、-CS-、-SO<sub>2</sub>-、-SO-または-S-を示す。Q<sup>107</sup>は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、アジド基、シアノ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ基、ジC<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ基、カルボキシアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ基、複素環式基、芳香族炭化水素基、C<sub>4-7</sub>シクロアルケニル基、複素環-オキシ基又は芳香族炭化水素-オキシ基を示す。ここで、C<sub>1-6</sub>アルキレン基もしくはアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニレン基もしくはアルケニル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキレン基もしくはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>4-7</sub>シクロアルケニレン基もしくはC<sub>4-7</sub>シクロアルケニル基、複素環式基、複素環-オキシ基、芳香族炭化水素基又は芳香族炭化水素-オキシ基には、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、カルボキシアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ホルミル基、C<sub>2-6</sub>アルカノイル基、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、アミジノ基

、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、C<sub>7-16</sub>アラルキル基、チオキソ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイル基、C<sub>2-6</sub>チオアルカノイル基、チオホルミル基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルバモイルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、チオC<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ基、チオC<sub>2-6</sub>アルカノイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシ基、アミノカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルアミノ基、アミノカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、メルカプト基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、アミノスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニルアミノ基、アミノスルホニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基から選ばれる 1～3 個が置換していてもよい。) が挙げられる。

### 【0030】

より具体的に、R<sup>2</sup>で示される複素環式基に置換し得る基について述べると以下のようなになる。

### 【0031】

すなわち、当該R<sup>2</sup>で示される複素環式基には、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、カルボキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-カルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-スルホニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、N, N-ジアルキルアミノスルホニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-チオC<sub>1-6</sub>アルキル基、アジド-C<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N-ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>2-6</sub>アルカノイル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、カルバモイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、(N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノスルホニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、(ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-スルホニルアミノ-C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-チオカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-カルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシオキサリルアミノC<sub>1-6</sub>アルキ

ル基、N-(C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-スルホニル)-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ  
C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、カ  
ルバモイルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシC<sub>1-6</sub>  
アルキル基、N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、  
C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C  
1-6アルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素オキ  
シカルボニルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環カルボニルヒドラゾノメチル基、  
C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素カルボニルヒドラゾノメチル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、カ  
ルボキシ-C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>2-6</sub>アルケニル  
基、カルバモイルC<sub>2-6</sub>アルケニル基、複素環-C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ホルミル基  
、カルボキシル基、複素環-カルボニル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルボニル  
基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバ  
モイル基、N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-  
C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイ  
ル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキ  
ルスルホニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、  
C<sub>1-6</sub>アルコキシカルバモイル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C  
1-6アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイ  
ル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルカル  
バモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、(C<sub>1-6</sub>  
アルコキシカルボニルアミノ)C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、(C<sub>1-6</sub>アルコ  
キシカルボニルアミノ)C<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、複素環-カルバモ  
イル基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カル  
バモイル基、ヒドラジノカルボニル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニ  
ル基、N'-C<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N' , N'-ジC<sub>1-6</sub>アル  
キルヒドラジノカルボニル基、N, N'-ジC<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニ  
ル基、N, N' , N'-トリC<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N'-(  
複素環-カルボニル)-ヒドラジノカルボニル基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ  
C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルキルアミ

ノC<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、(ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノC<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、複素環-アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、カルボキシルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-カルボキシルC<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-(複素環-C<sub>1-6</sub>アルキル)-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルキルチオC<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルN-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、複素環-カルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルボニルアミノ基、複素環-アミノ基、ヒドロキシイミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ基、オキソ基、ヒドロキシイミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素基、複素環式基(ここで、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素基又は複素環若しくは複素環式基には、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ホルミル基、C<sub>2-6</sub>アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイル(C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、チオC<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ基、チオC<sub>2-6</sub>アルカノイル(C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ホルミルアミノ基、ホル

ミル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、メルカプト基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基から選ばれる1~3個が置換していてもよい。) から選ばれる1~3個が置換していてもよい。

### 【0032】

R<sup>2</sup>で示される複素環式基には、ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル) (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、複素環-アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、カルボキシルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(カルボキシルC<sub>1-6</sub>アルキル) (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(複素環-C<sub>1-6</sub>アルキル) (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル) (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルオキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル) (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフォニルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルキルスルフォニル) (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、複素環-カルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ基、複素環-アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルボニルアミノ基、複素環-アミノ基、ヒドロキシイミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシイミノ基、複素環式基、オキソ基(ここで、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素基又は複素環式基には、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ホルミル基、C<sub>2-6</sub>アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノC<sub>1-6</sub>

アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオオキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、チオC<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ基、チオC<sub>2-6</sub>アルカノイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、メルカプト基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基から選ばれる1～3個が置換していてもよい。)から選ばれる1～3個が置換していることが好ましく、2個が置換していることがさらに好ましい。

### 【0033】

R<sup>2</sup>で示される複素環式基には、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、カルボキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-スルホニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-チオC<sub>1-6</sub>アルキル基、アジド-C<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>2-6</sub>アルカノイル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、(N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、(ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル)アミ

ノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-スルホニルアミノ-C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-カルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-チオカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、複素環-カルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシオキサリルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、N-(C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-スルホニル)-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素オキシカルボニルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、カルボキシ-C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>2-6</sub>アルケニル基、カルバモイルC<sub>2-6</sub>アルケニル基、複素環-C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ホルミル基、カルボキシル基、複素環-カルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルバモイル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、(C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ)C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、(C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ)C<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基、複素環-カルバモイル基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、N, N'-ジC<sub>1-6</sub>アルキルヒドラジノカルボニル基、N'-(複素環-カルボニル)-ヒドラジノカルボニル基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルキルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、複素環-アミノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、カルボキシルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ



基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N-ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルキルチオC<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、(C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ基、複素環-C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、複素環-アミノ基、オキソ基、ヒドロキシイミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(C<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素基、複素環式基(ここで、C<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素基又は複素環式基には、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルカノイル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、ホルミルアミノ基、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル基から選ばれる1~3個が置換していてもよい。)  
から選ばれる1~3個が置換していることが好ましく、2個が置換していることが特に好ましい。

#### 【0034】

R<sup>4</sup>としては水素原子が特に好ましい。また、Xとしては-SO<sub>2</sub>-, -SO-が薬理効果の点で好ましく、-SO<sub>2</sub>-が薬理効果の点で特に好ましい。

#### 【0035】

上記のR<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>で示される芳香族炭化水素基又は芳香族複素環式基に置換し得る基、並びにR<sup>2</sup>で示される飽和若しくは不飽和の単環式複素環式基又は不飽和の多環式複素環式基に置換し得る基に関して、以下に具体的に説明する。

#### 【0036】

「複素環」とは、1~4個のヘテロ原子(N, O, S等)を環構造の構成部分として有する環を意味し、飽和、不飽和又は芳香族のいずれでも、単環又は多環式のいずれでもよい。また、多環式複素環には複素環式スピロ化合物や、架橋環式構造を有する複素環化合物をも含む。複素環-C<sub>1-6</sub>アルキル基等と記載されている場合の「複素環」は、上記の複素環から導かれる複素環式基を意味する。なお、「複素環式基」とは、「複素環」から導かれる1価の基を意味する。

#### 【0037】

飽和の単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～4 個を有する 3～7 員のものが挙げられ、具体例としてはピロリジニル基、テトラヒドロフランニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、チオラニル基、ジオキサニル基、アジリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ジオキソラニル基、オキサチオラニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基等が挙げられる。

#### 【0038】

不飽和又は芳香族の単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～4 個を有する 4～7 員のものが挙げられ、具体例としてはピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、ピラニル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、ジヒドロピリミジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、等が挙げられる。

#### 【0039】

多環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～4 個を有する 8～14 員のものが挙げられ、具体的には、ベンゾフランニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズジオキサニル基、ベンズチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、イソイン

ドリル基、イソインドリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基、カルバゾリル基、キサントニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、キヌクリジニル基等が挙げられる。

#### 【0040】

ハロゲン原子は、塩素原子、フッ素原子及びヨード原子を意味し、塩素原子及びフッ素原子が好ましい。

#### 【0041】

C<sub>1-6</sub>アルキル基は、C<sub>1-6</sub>直鎖又は分岐鎖状アルキル基を意味し、当該アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、2-メチルペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。

#### 【0042】

C<sub>1-6</sub>アルキレン基は、C<sub>1-6</sub>直鎖又は分岐鎖状アルキレン基を意味し、当該アルキレン基の具体例としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。

#### 【0043】

C<sub>2-6</sub>アルケニル基は、直鎖又は分岐鎖状のC<sub>2-6</sub>アルケニル基を意味し、当該アルケニル基の具体例としては、ビニル基、アリル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられる。

#### 【0044】

C<sub>2-6</sub>アルケニレン基は、直鎖又は分岐鎖状のC<sub>2-6</sub>アルケニレン基を意味し、当該アルケニレン基の具体例としては、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基等が挙げられる。

#### 【0045】

C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基としては、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

ル基が挙げられる。

【0046】

C<sub>4-7</sub>シクロアルケニル基としては、C<sub>4-7</sub>シクロアルケニル基、例えばシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

【0047】

また、シクロアルキル基とアルキル基の組み合わせの例としては、シクロアルキル-アルキル基が挙げられ、特にC<sub>3-7</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル基が好ましい。

【0048】

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基は、上記のアルキル基を有するアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等が挙げられる。

【0049】

C<sub>2-6</sub>アルカノイル基は、直鎖状及び分岐状のC<sub>2-6</sub>アルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

【0050】

本発明の一般式(1)で示される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。また、本発明化合物のS-オキシドは、硫黄原子を含む複素環式基の場合に存在し、当該S-オキシドには、モノオキシド及びジオキシドのいずれも含まれる。

【0051】

本発明の一般式(1)で示される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸

塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。

【0052】

また、一般式(1)で示される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。

【0053】

以下に、本発明の一般式(1)で示される化合物の製造方法について説明する。

本発明の一般式(1)で示される化合物、その塩およびそれらの溶媒和物は、既知の一般的化学的な製造方法の組み合わせにより製造することができ、以下に代表的な合成法を説明する。

【0054】

以下に、本発明の一般式(1)で示されるスルフィド化合物(1a)、スルフィニル化合物(1b)およびスルホニル化合物(1c)の製造方法について、代表的な方法を示す。

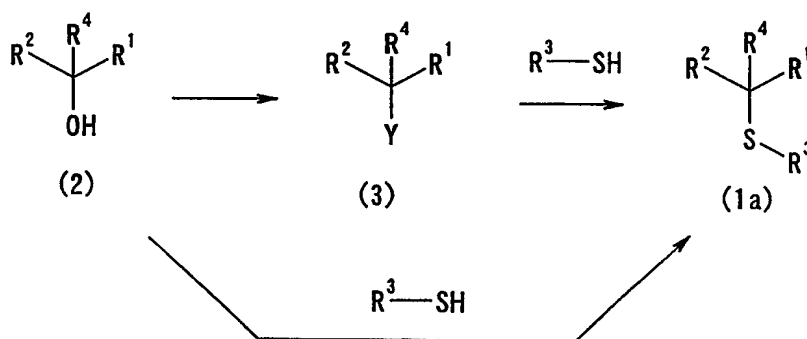
【0055】

1) スルフィド化合物(1a)の製造法

本発明中のスルフィド化合物(1a)は、下記の方法により製造可能である。

【0056】

【化3】



【0057】

(式中、Yは脱離基を示し、 $R^1 \sim R^4$ は前記と同じものを示す。)

#### 【0058】

アルコール誘導体(2)を化合物(3)に導いた後、得られた化合物(3)とチオール化合物( $R^3-SH$ )を塩基存在下に反応させることにより本発明のスルフィド化合物(1a)を製造することができる。この場合、チオール化合物は、アルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩(例えばリチウム、ナトリウム、カリウム)として用いてもよい。

#### 【0059】

化合物(3)とチオール化合物( $R^3-SH$ )との反応における温度は、通常 $-20 \sim 200^\circ C$ 、好ましくは室温 $\sim 100^\circ C$ である。化合物(3)またはチオール化合物( $R^3-SH$ )の種類によっては、これよりも高い反応温度が好ましい場合もあり、また、封管中で反応させることが好ましい場合がある。反応時間は通常0.5時間 $\sim$ 1日である。

#### 【0060】

塩基としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物(例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム)；アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類(例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド)；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド)；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の水酸化物(例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム)；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の炭酸塩(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀)；アルカリ金属の炭酸水素塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム)；アルキルリチウム(例えば、n-ブチルリチウム)又はアルキルグリニャール(例えば、メチルマグネシウムプロマイド)；酸化銀等の無機塩基、あるいはアミン類(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン)；塩基性複素環化合物(例

えば、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、イミダゾール、2, 6-ピリジン、コリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン) 等の有機塩基等が挙げることができる。

#### 【0061】

溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができる、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中でも、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

#### 【0062】

上記の製造工程中で用いたアルコール誘導体 (2) は、公知の方法により製造することができ、製造方法としては様々な例が知られているが、一例を以下に示す。 $R^1-C(=O)-R^4$ で示されるアルデヒド又はケトンに、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどの溶媒中で、当量から過剰量の有機金属試薬 (代表的には、 $R^2-Li$ で表される有機リチウム試薬、又は $R^2-MgCl$ もしくは $R^2-MgBr$ 等で表されるグリニャール試薬) を反応させることによりアルコール誘導体 (2) を得ることができる。上記の有機金属試薬は、例えば、 $R^2$ が芳香環炭化水素基又は芳香族複素環基の場合には、H. Gilmanらの論文J. Org. Chem. 16巻, 1788-1791頁 (1951年) 又はF. Trecourtらの論文Tetrahedron, 56巻, 1349-1460頁 (2000年) などに記載されているように、ハロゲン化アリールもしくはハロゲン化ヘテロアリールにアルキルリチウム試薬又はアルキルグリニャール試薬を加えて金属交換させることにより容易に調製することができる。

#### 【0063】

脱離基Yを有する化合物 (3) はアルコール誘導体 (2) から公知の方法によって水酸基を脱離基に変換することにより製造することができる。Yで示される脱離基としては、ハロゲン原子 (塩素、臭素、碘素等)、ハロゲン化されていてよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基 (メタンスルホニルオキシ、エタンス

ルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素スルホニルオキシ基等が挙げられる。芳香族炭化水素スルホニルオキシ基の置換基としては、1～3個のハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基等が挙げられる。脱離基の好ましい例としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、1-ナフタレンスルホニルオキシ基、2-ナフタレンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

#### 【0064】

また、スルフィド化合物(1a)の別途合成法として、アルコール誘導体(2)とチオール化合物(R<sup>3</sup>-SH)との光延反応を挙げることができる。具体的には、アルコール誘導体(2)と1～3当量のチオール化合物(R<sup>3</sup>-SH)を、1～3当量のトリアリールフォスフィン(例えば、トリフェニルフォスフィンなど)もしくはトリアルキルフォスフィン(例えば、トリブチルフォスフィン)、及び1～2当量アゾジカルボン酸化合物(例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジピペリジンアミド、アゾジカルボン酸ビスジメチルアミド)の共存下に溶媒中で反応させることにより化合物(1a)を製造できる。

#### 【0065】

反応温度は通常-20～150℃、好ましくは室温～80℃である。反応時間は通常0.5時間～1日である。溶媒としては、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、テトラヒドロフランが好ましい。

#### 【0066】

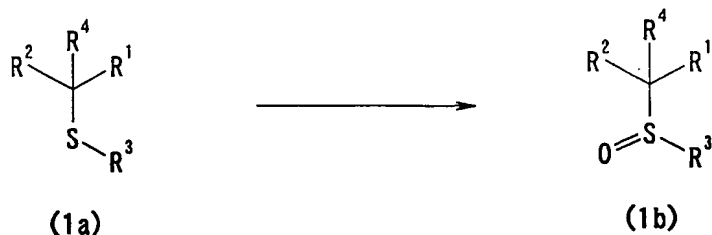
##### 2) スルフィニル化合物(1b)の製造法

本発明中のスルフィニル化合物(1b)は、下記のように、スルフィド化合物(1a)を溶媒中で酸化剤により酸化することにより製造することができる。

#### 【0067】



## 【化4】



## 【0068】

(式中、 $R^1 \sim R^4$ は前記と同じものを示す。)

## 【0069】

反応温度は通常 $-20 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 100^\circ\text{C}$ である。溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール等が好ましい。

## 【0070】

酸化剤としては、過酸化水素、有機過酸化合物（例えば、過酢酸、メタクロロ過安息香酸）、メタ過沃素酸塩（例えば、メタ過沃素酸ナトリウム）、硝酸アシル、四酸化二窒素、ハロゲン、N-ハロゲン化合物（例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド）、ヒドロペルオキシド（例えば、t-ブチルヒドロペルオキシド）、ヨードベンゼンジアセテート、ヨードベンゼンジクロリド、ジ亜塩素酸t-ブチル、塩化スルフリル、一重項酸素、オゾン、セレンオキシド、セレン酸等が挙げられる。

## 【0071】

具体的な反応条件の例を挙げると、塩化メチレン、テトラヒドロフラン-水、メタノール等の溶媒中で、スルフィド化合物(1a)を1~2当量のメタクロロ過安息香酸、過沃素酸ナトリウム、又は過酸化水素により、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ で約1時間から2日間処理することにより、スルフィニル化合物(1b)を製造することができる。

## 【0072】

また、光学活性なスルホキシド (1b) を製造する場合には、酸化剤として、チタニウムテトライソプロポキシド／光学的に純粋な酒石酸ジエチル／*t*-ブチルヒドロペルオキシド、チタニウムテトライソプロポキシド／光学的に純粋な酒石酸ジエチル／過酢酸等を用いればよい。

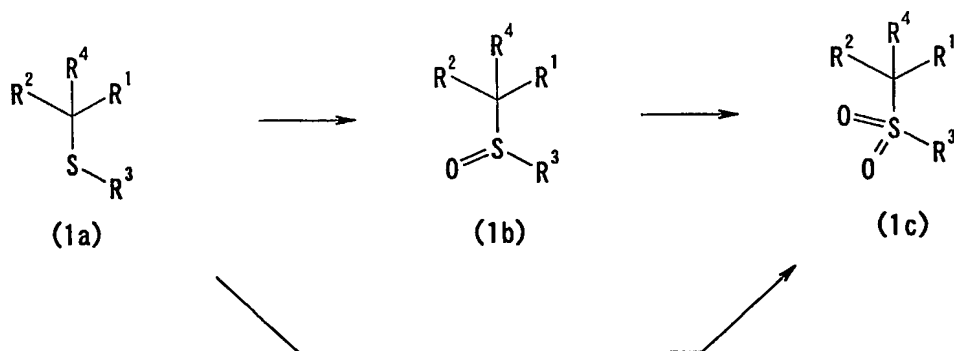
### 【0073】

#### 3-1) スルホニル化合物 (1c) の製造法

本発明中のスルホニル化合物 (1c) は、下記のように、スルフィド化合物 (1a) 又はスルフィニル化合物 (1b) を溶媒中で酸化剤により酸化することにより製造することができる。

### 【0074】

#### 【化5】



### 【0075】

(式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は前記と同じものを示す。)

### 【0076】

反応温度は通常-20～150℃、好ましくは0～80℃である。

### 【0077】

溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、カルボン酸系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、酢酸等が好ましい。

### 【0078】

酸化剤としては、過酸化水素、過酸化水素-遷移金属触媒（例えば、アンモニウムモリブデート、塩化鉄（III）など）、有機過酸化化合物（例えば、過酢酸、メタクロロ過安息香酸など）メタ過沃素酸塩（例えば、メタ過沃素酸ナトリウムなど）、ペルオキシ硫酸カリウム、過マンガン酸塩（例えば、過マンガン酸カリウムなど）、過ホウ酸ナトリウム、ハロゲン、N-ハロゲン化合物（例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミドなど）、ヒドロペルオキシド（例えば、t-ブチルヒドロペルオキシドなど）、ヨードベンゼンジアセテート、ヨードベンゼンジクロリド、ジ亜塩素酸類（例えば、次亜塩素酸ナトリウム、ジ亜塩素酸t-ブチルなど）、一重項酸素、オゾン、セレンオキシド、セレン酸などが用いることができる。好ましい反応条件としては、例えば、スルフィド化合物（1a）と2～5当量の酸化剤（例えば、メタクロロ過安息香酸、過沃素酸ナトリウム、過酸化水素、過酸化水素-アンモニウムモリブデートなど）を塩化メチレン、テトラヒドロフラン-水、またはメタノール中0～100℃で約1時間から2日間反応させればよい。

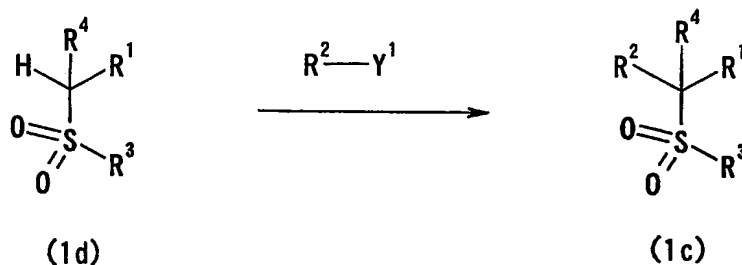
## 【0079】

3-2) スルホニル化合物（1c）の製造法

スルホニル化合物（1c）は、下記の方法によっても製造可能である。

## 【0080】

## 【化6】



## 【0081】

[式中、Y<sup>1</sup>は脱離基もしくは水酸基を示し、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は前記と同じものを示す。

]

## 【0082】

公知の方法により又はその方法を準用することにより製造できるスルホニル化合物 (1 d) を塩基存在下に求電子試薬 ( $R^2-Y^1$ ) と反応させることにより、種々の  $R^2$  基を有するスルホニル化合物 (1 c) を製造することができる。

#### 【0083】

具体的には、化合物 (1 d) 及び等量～過剰量の塩基に対し、等量～過剰量の  $R^2-Y^1$  を反応させる。反応温度は通常  $-78^{\circ}\text{C}$  ～  $200^{\circ}\text{C}$  であり、反応時間は通常 0.5 時間～1 日である。

#### 【0084】

溶媒としては、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒などを単独あるいは混合して用いることができる。中でも、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、トルエンなどが好ましい。

#### 【0085】

$Y^1$  で示される脱離基としては、ハロゲン原子 (塩素、臭素、沃素等)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ基 (メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  芳香族炭化水素スルホニルオキシ基等が挙げられる。芳香族炭化水素スルホニルオキシ基の置換基としては、1～3 個のハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基等が挙げられる。脱離基の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、1-ナフタレンスルホニルオキシ基、2-ナフタレンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

#### 【0086】

塩基としては、アルキルリチウム (例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム) ; アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物 (例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム) ; アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類 (例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチル

ジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド) ; アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtertブトキシド) ; アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の水酸化物 (例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム) ; アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の炭酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀) ; アルカリ金属の炭酸水素塩 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム) ; 酸化銀等が挙げられる。

#### 【0087】

また、 $R^2-Y^1$ が $R^2-OH$ である場合には、スルホニル化合物 (1d) と1~3当量の $R^2-OH$ を縮合剤存在下に溶媒中で反応させることによっても本発明のスルホニル化合物 (1c) を製造することができる。

#### 【0088】

上記の反応に用いることができる縮合剤としては、シアノメチレン トリアルキルホスホラン (例えばシアノメチレン トリメチルホスホラン、シアノメチレン トリーn-ブチルホスホラン) ; トリアリールホスフィン (例えば、トリフェニルホスフィン) 又はトリアルキルホスフィン (例えば、トリブチルホスフィン) のいずれかとアゾジカルボン酸化合物 (例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジピペリジンアミド、アゾジカルボン酸ビスジメチルアミド) 等を挙げることができる。

#### 【0089】

反応温度は通常-20~200℃、好ましくは0~150℃である。反応時間は通常0.5時間~3日である。溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒が挙げられ、これらの2種類以上を混合して用いることも出来る。これらの中では、テトラヒドロフラン、トルエン等が好ましい。

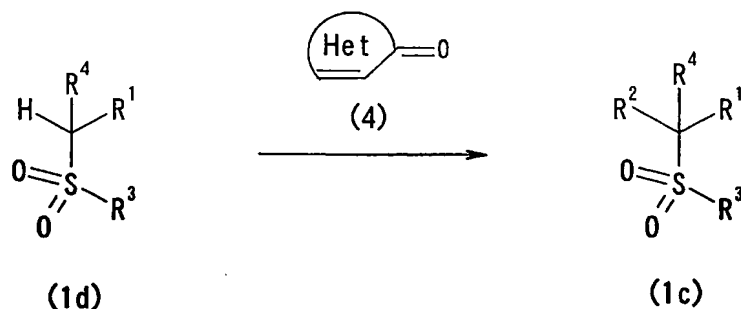
#### 【0090】

### 3-3) スルホニル化合物 (1c) の製造法

スルホニル化合物 (1c) は、下記の方法によっても製造可能である。

#### 【0091】

## 【化7】



【0092】

[式中、下記の式

【0093】

## 【化8】



【0094】

は、複素環を示し、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は前記と同じものを示す。]

【0095】

スルホニル化合物 (1c) の種類によっては、上記の製造方法 3-2) で示した求電子試薬 (R<sup>2</sup>-Y<sup>1</sup>) の代わりに、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和複素環化合物 (4) を用いて製造してもよい。

【0096】

具体的には、化合物 (1d) 及び触媒量～過剰量の塩基に対し、等量～過剰量の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和複素環化合物を反応させる。反応温度は通常 -78℃～200℃であり、反応時間は通常 0.5 時間～1 日である。反応温度は通常 -20～200℃、好ましくは 0～100℃である。

【0097】

溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、エ

タノール等が好ましい。塩基としては、アミン類（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン）；塩基性複素環化合物（例えば、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、イミダゾール、2, 6-ピリジン、コリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4, 3, 0]ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン）等の有機塩基等；アルキルリチウム（例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類（例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド）；アルカリ金属、アルカリ土類金属（例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム）；アルカリ金属、アルカリ土類金属（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム）；アルカリ金属の炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）等が挙げられる。

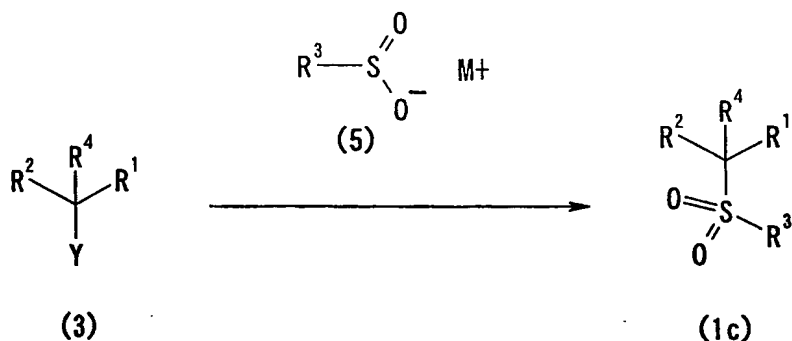
#### 【0098】

##### 3-4) スルホニル化合物(1c)の製造法

本発明中のスルホニル化合物(1c)は、下記のように、化合物(3)を $R^3-SO_2^-M^+$ (5)で表されるスルフィン酸のアルカリ金属、アルカリ土類金属又はテトラブチルアンモニウム塩と反応させることによっても製造することができる。

#### 【0099】

## 【化9】



## 【0100】

(式中、Yは脱離基を示し、M<sup>+</sup>は金属イオンを示し、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は前記と同じものを示す。)

## 【0101】

具体的には、化合物(3)を等量から過剰量のスルフィン酸又はその塩(5)と溶媒中で反応させる。反応温度は通常-20～200℃、好ましくは室温～100℃である。化合物(3)またはスルフィン酸塩(5)の種類によっては、これよりも高い反応温度が好ましい場合もあり、また、封管中で反応させることが好ましい場合がある。反応時間は通常0.5時間～1日である。

## 【0102】

溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらを混合して用いることもできる。これらの中では、ブタノール、ジメトキシエタン等が好ましい。

## 【0103】

以上で例示した本発明化合物(1)の製造方法においては、窒素原子、水酸基、カルボキシル基等の置換基を保護する必要がある場合もあり、その場合には適宜除去可能な公知の一般的な保護基を用いてもよく、これらの保護基は必要な時に有機化学的一般的な方法により除去できる。

## 【0104】

上記の方法により製造したスルフィド化合物(1a)、スルフィニル化合物(



1 b) およびスルホニル化合物 (1 c) の  $R^1 \sim R^4$  中における 1 もしくは複数の置換基は、さらに構造変換することも可能である。例えば、 $R^1 \sim R^4$  のいずれかに 1, 3-ジオキソラン-2-イル基で置換されている置換基を有している場合には、公知の方法によりこれを脱保護してホルミル基で置換された化合物に変換することができる。ホルミル基は公知の方法によりカルボン酸、アミノメチル基又はヒドロキシメチル基等に変換することができる。さらに、そのヒドロキシメチル基の水酸基部分は公知の方法により、エステル、カルボネート、カルバメート、ハロゲン、又はスルホネートなどの基へ変換することができる。さらには、それらの基をアルコキシ、アミン、アミド、又はスルフィドなどの基へと変換することができる。このような変換は水酸基以外の様々な官能基についても可能であり、その変換方法は公知の技術で行うことができる。これらの変換工程に用いる試薬、溶媒及び反応条件は、この分野の当業者に周知のものをを用いればよい。

#### 【0105】

上記の方法により製造した本発明の化合物 (1) は、一般的な方法により塩または溶媒和物に導くこともできる。

#### 【0106】

本発明の化合物 (1) は、 $\beta$  アミロイド蛋白の産生・分泌を強力に阻害するので、 $\beta$  アミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症、その他のアミロイド沈着に関係する疾患の予防治療薬として有用である。

#### 【0107】

本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり 1 mg から 1 g、好ましくは 10 mg から 300 mg の範囲である。また動物用としての投与量は、投与の目的 (治療或いは予防)、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重 1 kg 当たり 0.1 mg から 200 mg、好ましくは 0.5 mg から 100 mg の範囲である。この一日量を一日 1 回、あるいは 2 ~ 4 回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

#### 【0108】

本発明化合物を含有する医薬組成物は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする医薬組成物の剤形としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

#### 【0109】

注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一回投与量を一の容器に収納してもよく、また多投与量を一の容器に収納してもよい。

#### 【0110】

また外用製剤として液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー、貼付剤等を例示できる。

#### 【0111】

固形製剤としては本発明化合物とともに薬学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

#### 【0112】

液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

#### 【0113】

##### 【実施例】

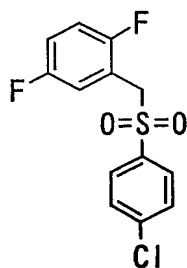
以下、本発明を実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明の範囲は下記実施例に限定されることはない。なお、以下の実施例においてE体、Z体の記載がしていない場合、得られる化合物はE体又はZ体のいずれか一方である。

#### 【0114】

参考例1：2-「(4-クロロフェニル)スルホニルメチル」-1,4-ジフルオロベンゼン

#### 【0115】

## 【化10】



## 【0116】

方法1: 1) 0℃において、2, 5-ジフルオロベンジルアルコール (5.00 g, 34.7 mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に4-クロロベンゼンチオール (5.45 g, 38.2 mmol)、トリフェニルホスフィン (11.1 g, 41.6 mmol)、およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル (8.16 ml, 41.6 mmol) を順じ加えた。反応溶液を室温で4日間攪拌した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% 酢酸エチル—ヘキサン) で精製し、2-[(4-クロロフェニル)チオメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (2.68 g, 29%) を無色油状物として得た。

## 【0117】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.04 (2H, s), 6.85–7.00 (3H, m), 7.23 (4H, s).

## 【0118】

2) 0℃において、2-[(4-クロロフェニル)チオメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (271 mg, 1.00 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (225 mg, 1.30 mmol) を加えた後、室温で15時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、飽和炭酸水素カリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、0℃に冷却した後、3-クロロ安息香酸 (450 mg, 2.60 mmol) を加え、次いで室温で15時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、飽和炭酸水素カリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（9%酢酸エチル—ヘキサン）で精製し標記化合物（210 mg, 69%）を無色固体物質として得た。

【0119】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.36 (2H, s), 6.91 (1H, td,  $J=9.0, 4.4$  Hz), 6.99–7.06 (1H, m), 7.11 (1H, ddd,  $J=8.3, 5.6, 3.2$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

MS ( $m/z$ ): 303 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0120】

方法2: 1) 4-クロロベンゼンチオール (3.86 g, 26.6 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (120 ml) 溶液に炭酸カリウム (4.00 g, 29.0 mmol)、および 2-ブロモメチル-1, 4-ジフルオロベンゼン (5.00 g, 24.2 mmol) を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム (50 ml)、および水 (20 ml) を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水および飽和食塩水で洗浄し、次いで乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1% 酢酸エチル—ヘキサン）で精製し、2-[(4-クロロフェニル)チオメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン (6.41 g, 98%) を無色油状物として得た。

【0121】

2) 0℃において、2-[(4-クロロフェニル)チオメチル]-1, 4-ジフルオロベンゼン (6.54 g, 24.1 mmol) のメタノール (100 ml) 溶液に  $\text{H}_2\text{O}$  (16.4 ml)、30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (16.4 ml, 145 mmol)、および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (425 mg, 0.344 mmol) を加え、1時間攪拌した後、室温で15時間攪拌した。析出した固体をろ取し、ろ液を約半量まで濃縮した。得られた水溶液を塩化メチレンで抽出した後、先に得られた固体を抽出液に溶解し、次いで水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮し、得られた残渣をヘキサンより再結晶し標記化合物 (6.34 g, 87%) を無色針状結晶として得た。

## 【0122】

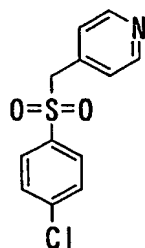
方法3: 4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (19.0 g, 95.5 mmol) のブタノール (200 ml) 懸濁液に 2-ブロモメチル-1, 4-ジフルオロベンゼン (12.3 ml, 95.5 mmol) を加えた後、5時間加熱還流した。析出した固体をろ取し、塩化メチレンに溶解した後、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) した。濃縮後、得られた固体をヘキサンより再結晶し標記化合物 (12.3 g, 43%) を無色針状結晶として得た。得られたろ液を塩化メチレンで抽出し、抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、次いでジエチルエーテルに溶解し、不要物を除去した後、濃縮した。得られた固体をヘキサンより再結晶し標記化合物 (12.7 g, 44%) を得た。

## 【0123】

参考例2: 4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル) ピリジン

## 【0124】

## 【化11】



## 【0125】

4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (1.26 g, 7.65 mmol)、4-クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (1.52 g, 7.65 mmol) および酢酸カリウム (1.50 g, 15.3 mmol) の1-プロパノール (50 ml) 溶液を70℃加熱下8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をショートカラム (シリカゲル、酢酸エチル) に通し溶出液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=2:3) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.26 g, 62%) を白色固体として得た。

## 【0126】

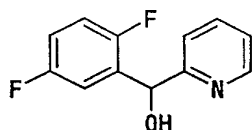
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.29 (2H, s), 7.06 (2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.57 (2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ).  
 MS ( $m/z$ ): 268 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0127】

参考例3: 2-[ (2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン

## 【0128】

【化12】



## 【0129】

2-ブロモピリジン (572  $\mu\text{l}$ , 6mmol) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ で、 $n$ -ブチルリチウム (3.92ml, 6mmol) を滴下し、30分間攪拌した。この褐色溶液に、2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (655  $\mu\text{l}$ , 6mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標記化合物 (120mg, 9%) を白色固体として得た。

## 【0130】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.45 (1H, br), 6.08 (1H, s), 6.87-7.15 (3H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.65 (1H, m), 8.56 (1H, m).  
 mp: 65-66 $^\circ\text{C}$ .

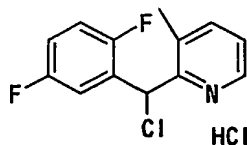
## 【0131】

参考例4: 2-[クロロ-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メチ

ルピリジン塩酸塩

【0132】

【化13】



【0133】

2-ブromo-3-メチルピリジン (510mg, 3mmol) のテトラヒドロフラン (2.0ml) 溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5ml, 3mmol) を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (328 $\mu$ l, 3mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=8:1) で精製して、標記化合物を含む混合物を得た。これに、塩化チオニル (2.0ml) 及びジメチルホルムアミドを一滴加え、室温にて14時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧下留去すると白色沈殿が得られた。これをヘキサン及びジエチルエーテルとトリチュレーションして標記化合物 (101mg, 12%) を得た。

【0134】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 6.95–7.10 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.7–7.8 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ).

mp: 118–119 $^{\circ}\text{C}$ .MS  $m/z$ : 254 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

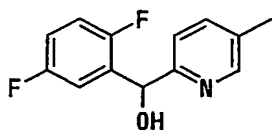
【0135】

参考例5: 2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-

メチルピリジン

【0136】

【化14】



【0137】

2-ブロモ-5-メチルピリジン (510 mg, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5 ml, 3 mmol) を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド (328  $\mu$ l, 3 mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、標記化合物 (130 mg, 18%) を油状物質として得た。

【0138】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31 (3H, s), 5.38 (1H, br), 6.04 (1H, s), 6.83–7.18 (4H, m), 7.44 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 8.37 (1H, m).

MS  $m/z$ : 236 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

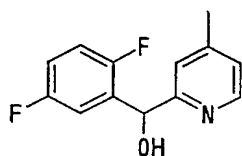
【0139】

参考例6: 2-「(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル」-4-  
メチルピリジン

【0140】



## 【化15】



## 【0141】

2-ブロモ-4-メチルピリジン (334  $\mu$ l, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5 ml, 3 mmol) を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (328  $\mu$ l, 3 mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製して、標記化合物 (456 mg, 65%) を針状晶として得た。

## 【0142】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30 (3H, s), 5.48 (1H, br-s), 6.02 (1H, s), 6.83-7.13 (5H, m), 8.38 (1H, m).

mp: 105-106  $^{\circ}\text{C}$ .

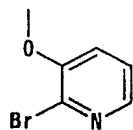
MS m/z: 236 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0143】

参考例7: 2-ブロモ-3-メトキシピリジン

## 【0144】

## 【化16】



## 【0145】

窒素雰囲気下、メタノール (10 ml) に氷冷下水素化ナトリウム (605 mg, 15.1 mmol) をゆっくり加え、20分後に2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン (2.5 g, 14.4 mmol) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を加えた。混合液から減圧下にメタノールを留去して、ヨウ化メチル (0.94 ml, 15.1 mmol) を加えて、3時間室温にて攪拌した。反応液を濃縮乾固した後、水 (50 ml) とエーテル (50 ml) を加えた。有機層を分取して、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶液を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8:1) で精製すると、無色針状晶として標記化合物 (1.51 g, 56%) を得た。

## 【0146】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (3H, s), 7.12 (1H, m), 7.21 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 7.97 (1H, m).

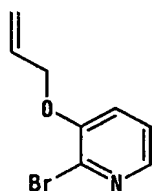
mp: 34°C.

## 【0147】

参考例 8: 3-アリルオキシ-2-ブロモピリジン

## 【0148】

## 【化17】



## 【0149】

2-ブロモ-3-メトキシピリジンと同様に合成し、油状物質として標記化合物 (2.35 g, 76%) を得た。

## 【0150】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.62 (2H, m), 5.33

(1H, dd,  $J=1.2, 10.4$  Hz), 5.47 (1H, dd,  $J=1.2, 17.6$  Hz), 6.06 (1H, m), 7.11 (1H, dd,  $J=1.2$  Hz, 8.0 Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 7.98 (1H, m).

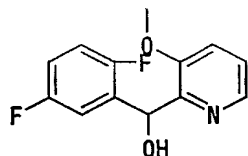
MS  $m/z$ : 215 ( $M^+ + H$ ).

【0151】

参考例 9: 2-[ (2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-3-メトキシピリジン

【0152】

【化18】



【0153】

2-ブロモ-3-メトキシピリジン (564 mg, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5 ml, 3 mmol) を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (328  $\mu$ l, 3 mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた針状晶をヘキサンよりトリチュレーションして標記化合物 (660 mg, 88%) を得た。

【0154】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.71 (3H, s), 5.56 (1H, br,  $J=6.0$  Hz), 6.16 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.75-7.00 (3H, m), 7.14 (1H, m), 7.26 (1H, m), 8.18 (1H, m).

mp: 94-95°C.

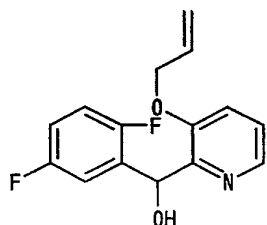
MS  $m/z$ : 252 ( $M^+ + H$ ).

【0155】

参考例 10: 3-アリルオキシ-2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン

【0156】

【化19】



【0157】

参考例 8 で得た 3-アリルオキシ-2-ブロモピリジン (642 mg, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5 ml, 3 mmol) を滴下し、室温にて 60 分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で 2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (328  $\mu$ l, 3 mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、標記化合物 (375 mg, 45%) を油状物質として得た。

【0158】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.38 (1H, m), 4.44 (1H, m), 5.16 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.61 (1H, br,  $J = 6.4$  Hz), 5.78 (1H, m), 6.17 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 6.73–6.96 (3H, m), 7.10 (1H, m), 7.22 (1H, m), 8.19 (1H, m).

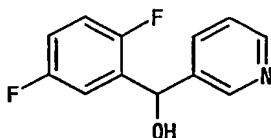
MS  $m/z$ : 278 ( $M^+ + H$ ).

【0159】

参考例 11: 3-「(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル」ピリジン

【0160】

【化20】



【0161】

3-ブロモピリジン (286  $\mu$ l, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5 ml, 3 mmol) を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (328  $\mu$ l, 3 mmol) を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製して、標記化合物 (296 mg, 45%) を針状晶として得た。

【0162】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.76 (1H, br), 6.10 (1H, s), 6.88-6.98 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.70 (1H, m), 8.42 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8.53 (1H, m).

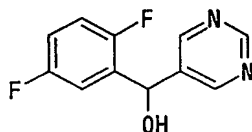
mp: 79-80°C.

【0163】

参考例 12: 5-「(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル」ピリジン

【0164】

## 【化 2 1】



## 【0165】

参考例 11 と同様の方法により、5-ブロモピリミジンから、標記化合物 (117 mg, 18%) を油状物質として得た。

## 【0166】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.12 (1H, s), 6.90–7.02 (2H, m), 7.26 (1H, m), 8.70 (2H, s), 9.04 (1H, s).

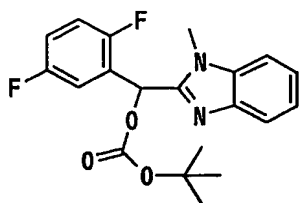
MS  $m/z$ : 205 ( $\text{M}^+ - \text{OH}$ )

## 【0167】

参考例 13: 2-[(tert-ブトキシカルボニルオキシ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

## 【0168】

## 【化 2 2】



## 【0169】

2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (164  $\mu\text{l}$ , 1.5 mmol)、1-メチルベンゾイミダゾール (132 mg, 1 mmol)、*tert*-ブチルジカーボネート (252  $\mu\text{l}$ , 1.1 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 溶液を室温下、20 時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、これをヘキサンからトリチュレーションし標記化合物 (310 mg, 83%) を白色固体として得た。

## 【0170】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 3.86 (3H, s), 6.9–7.0 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.22–7.35 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.77 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

mp: 163–164°C.

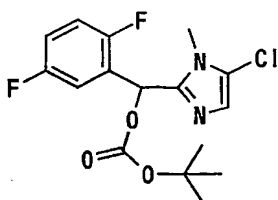
MSm/z: 375 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0171】

参考例14: 2-「(tert-ブトキシカルボニルオキシ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル」-1-メチル-5-クロロ-1H-イミダゾール

## 【0172】

【化23】



## 【0173】

2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (327  $\mu\text{l}$ , 3mmol)、5-クロロ-1-メチルイミダゾール (187  $\mu\text{g}$ , 2mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (504  $\mu\text{l}$ , 2.2mmol) のアセトニトリル (6ml) 溶液を室温下、20時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、これをヘキサンからトリチュレーションし標記化合物 (472mg, 66%) を白色固体として得た。

## 【0174】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 3.67 (3H, s), 6.88–7.1 (4H, m), 7.39 (1H, m).

mp: 125–126°C.

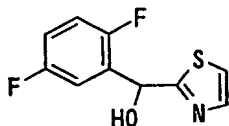
MSm/z: 359 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0175】

参考例 15: 2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]チアゾール

【0176】

【化24】



【0177】

2-ブロモチアゾール (180  $\mu$ g, 2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、*n*-ブチルリチウム (1.40 ml, 2.2 mmol) を滴下し 10 分間攪拌した後に、2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (238  $\mu$ l, 2.2 mmol) を加え、攪拌しながら徐々に  $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、エーテルを加えた。エーテル層を水、飽和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) より精製し標記化合物 (358 mg, 79%) を油状物質として得た。

【0178】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.33 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.95–7.10 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=3.6$  Hz),  
MS  $m/z$ : 228 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

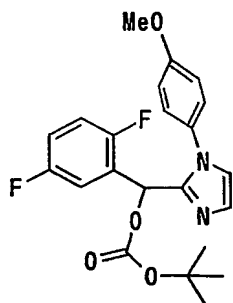
【0179】

参考例 16: 2-[(tert-ブトキシカルボニルオキシ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール

【0180】



## 【化25】



## 【0181】

2, 5-ジフルオロベンズアルデヒド (327  $\mu$ l, 3 mmol)、1-(4-メトキシフェニル) イミダゾール (348 mg, 2 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (504  $\mu$ l, 2.2 mmol) のアセトニトリル (6 ml) 溶液を室温下、20時間攪拌した。これを濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1-1：1) により精製し標記化合物 (774 mg, 93%) を油状物質として得た。

## 【0182】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (9H, s), 3.86 (3H, s), 6.76 (1H, s), 6.90-7.00 (4H, m), 7.02 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.26 (2H, m), 7.33 (1H, m).

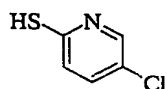
MS  $m/z$ : 417 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0183】

参考例17：5-クロロ-2-ピリジンチオール

## 【0184】

## 【化26】



## 【0185】

2, 5-ジクロロピリジン (296 mg, 2.00 mmol) のエタノール (

4 ml) 溶液にチオ尿素 (152 mg, 2.00 mmol) を加えた後、18 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水酸化カリウム (198 mg, 3.00 mmol) の水 (1 ml) 溶液を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、ジクロロメタンにて洗浄した。水層を酢酸にて酸性とした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (83 mg, 0.57 mmol, 29%) を黄色粉末として得た。

【0186】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35 (1H, dd,  $J=9.3, 2.4$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

MS  $m/z$ : 146 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

【0187】

参考例 18: 2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメタノール

【0188】

【化 27】



【0189】

1-ブロモ-2, 5-ジフルオロベンゼン (1.08 ml, 9.60 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  にて攪拌し、 $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (7.32 ml, 11.5 mmol) を加えた。反応混合物を  $-78^\circ\text{C}$  にて 4-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.764 ml, 8.00 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に加え、同温にて 30 分間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温後、ジエチルエーテルを加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサ

ン：酢酸エチル＝7：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（1.15 g, 5.20 mmol, 65%）を白色粉末として得た。

【0190】

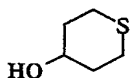
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.25 (1H, br s), 6.09 (1H, s), 6.89–7.05 (2H, m), 7.14–7.23 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.44 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ).

【0191】

参考例 19：テトラヒドロチオピラン-4-オール

【0192】

【化28】



【0193】

テトラヒドロチオピラン-4-オン（5.00 g, 43.0 mmol）をメタノール（100 ml）に溶解し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム（1.6 g, 42.3 mmol）を加えた後、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣に水（50 ml）を加え、1規定塩酸を用いて液性を弱酸性とした後、ジエチルエーテルにて抽出した。抽出液を、1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して標記化合物（4.40 g, 37.2 mmol, 87%）を淡黄褐色固体として得た。

【0194】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (1H, br s), 1.64–1.80 (2H, m), 2.10–2.24 (2H, m), 2.55–2.70 (2H, m), 2.73–2.88 (2H, m), 3.60–3.75 (1H, m).

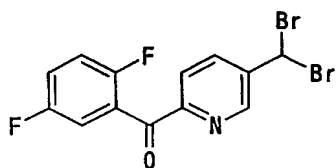
MS  $m/z$ : 119 ( $M^+ + H$ ).

【0195】

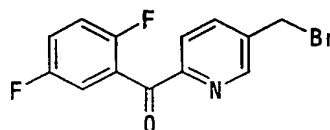
参考例 20: 5-ジブロモメチル-2-(2,5-ジフルオロベンゾイル)ピリジン (化合物A) 及び 5-ブロモメチル-2-(2,5-ジフルオロベンゾイル)ピリジン (化合物B)

【0196】

【化29】



化合物A



化合物B

【0197】

参考例 5 で得られた 2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルピリジン (7.50 g, 31.9 mmol) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液に、加熱還流下、N-ブロモスクシンイミド (17.0 g, 95.7 mmol) 及び触媒量の 2,2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) を加えて攪拌した。24 時間還流した後室温まで冷却、生じた沈殿をろ別した。これをチオ硫酸ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。溶液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製して標記化合物 A (3.91 g, 31%) 及び標記化合物 B (3.34 g, 34%) を油状物質として得た。

【0198】

化合物 A

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.70 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.39 (1H, m), 8.12 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.19 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

MS m/z : 392 ( $M^+ + H$ ).

【0199】

化合物B

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.52 (2H, s), 7.12 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.94 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

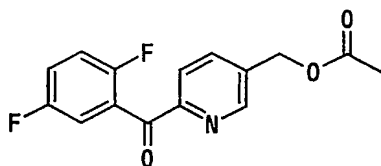
MS m/z : 313 ( $M^+ + H$ ).

【0200】

参考例 21: 「6-(2,5-ジフルオロフェニルカルボニル)ピリジン-3-イル」メチル=アセタート

【0201】

【化30】



【0202】

参考例 5 で得られた 2-[ (2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルピリジン (2.64 g, 11.2 mmol) の四塩化炭素 (60 ml) 溶液に、加熱還流下、N-ブロモスクシンイミド (6.0 g, 33.6 mmol) 及び触媒量の 2,2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) を加えて攪拌した。7 時間還流した後に室温まで冷却して、チオ硫酸ナトリウム水溶液に加えた。エーテルで抽出し、溶液を飽水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をトルエンに溶解し、これを再び濃縮した。

得られた残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解した。これに酢酸ナトリウム (4.59 g, 56 mmol) を加えて 70℃ で 17 時間攪拌した。冷却後、酢酸エチル (100 ml) に溶解し、水と飽和食塩水で洗浄した。

。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製して標記化合物（600mg, 18%）を油状物質として得た。

## 【0203】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.12 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.10 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.88 (1H, dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.62 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

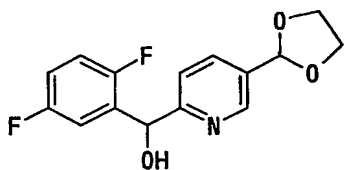
MS  $m/z$ : 292 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0204】

参考例 22: 2-「(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル」-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

## 【0205】

## 【化31】



## 【0206】

参考例 20 で得られた 5-ジブロモメチル-2-(2, 5-ジフルオロベンゾイル)ピリジン (化合物 A) (3.91g, 10mmol) のピリジン溶液 (60ml) にエチレングリコール (6.2g, 100mmol) を加えて 90℃ で加熱しながら 17 時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をエーテル (200ml) に溶解した。これを水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して残渣を得、これをエタノール (60ml) に溶解した。これに水素化ホウ素ナトリウム (190mg, 5mmol) を氷冷下加えて、室温にて 1 時間攪拌した。水を加えた後に、酢酸エチルにて抽出、溶液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキ

サン：酢酸エチル＝5：1－1：1）で精製して標記化合物（1.52 g, 52 %）を油状物質として得た。

【0207】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.0–4.2 (4 H, m), 5.84 (1 H, s), 6.10 (1 H, s), 6.91 (1 H, m), 6.99 (1 H, m), 7.09 (1 H, m), 7.26 (1 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.76 (1 H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 8.64 (1 H, d,  $J=2.0$  Hz).

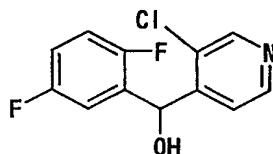
MS  $m/z$ : 294 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0208】

参考例 23: 3-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン

【0209】

【化32】



【0210】

ジイソプロピルアミン（1.4 ml, 10 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（14 ml）に、 $n$ -ブチルリチウム（6.3 ml, 1.59 Mヘキサン溶液）を  $-78^\circ\text{C}$  で加えて10分間攪拌した後に3-クロロピリジン（1.13 g, 10 mmol）を加えた。30分間後に2,5-ジフルオロベンズアルデヒド（1.09 ml, 10 mmol）を加えて、徐々に  $0^\circ\text{C}$  まで昇温して、さらに10分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えたのちに、酢酸エチル（80 ml）で希釈した。有機層を取り、飽和食塩水で洗浄した後に乾燥した。ろ過して溶液を減圧下濃縮して得られた沈殿をエタノールでトリチュレーションして、標記化合物（1.33 g, 52 %）を得た。

【0211】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.87 (1H, br), 6.26 (1H, s), 6.90–7.02 (3H, m), 7.58 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8.47 (1H, s), 8.48 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ )

mp: 169–170°C.

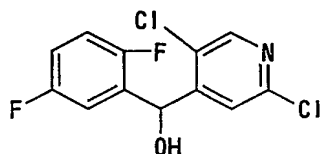
MS  $m/z$ : 255 ( $\text{M}^+$ ).

【0212】

参考例24: 2,5-ジクロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン

【0213】

【化33】



【0214】

ジイソプロピルアミン (1.4 ml, 10 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (14 ml) に、*n*-ブチルリチウム (6.3 ml, 1.59 Mヘキサン溶液) を−78°Cで加えて10分間攪拌した後に2,5-ジクロロピリジン (1.48 g, 10 mmol) を加えた。30分間後に2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (1.09 ml, 10 mmol) を加えて、徐々に0°Cまで昇温して、さらに10分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えたのちに、酢酸エチル (80 ml) で希釈した。有機層を取り、飽和食塩水で洗浄した後に乾燥した。ろ過して溶液を減圧下濃縮して得られた沈殿をエタノールでトリチュレーションして、標記化合物 (1.93 g, 67%) を得た。

【0215】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.64 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 6.28 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, m), 7.02 (2H, m), 7.64 (1H, s), 8.30 (1H, s).



mp : 160-161°C.

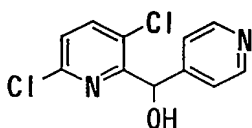
MS m/z : 289 (M<sup>+</sup>).

【0216】

参考例 25 : (3, 6-ジクロロピリジン-2-イル) (ピリジン-4-イル)  
メタノール

【0217】

【化34】



【0218】

-78°C 攪拌下、2, 5-ジクロロピリジン (1.02 g, 6.89 mmol) のエーテル (20 ml) 溶液に *tert*-ブチルリチウム (1.51 M ペンタン溶液: 4.6 ml) を滴下した。-78°C にて 2 時間攪拌後、反応液にピリジン-4-カルバルデヒド (0.65 ml, 6.89 mmol) を加えた。-78°C にて 1 時間攪拌後、反応液に水を加え、室温まで昇温した。混合液を塩化メチレンにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール: 塩化メチレン (= 1 : 50) の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (819 mg, 3.21 mmol, 47%) を白色粉末として得た。

【0219】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.64 (1H, brd, J = 6.3 Hz), 6.00 (1H, brd, J = 6.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (2H, d, J = 5.8 Hz).

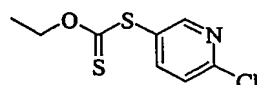
MS (m/z) : 254 (M<sup>+</sup>).

【0220】

参考例 26: ジチオ炭酸 S-(6-クロロ-3-ピリジル) O-エチル

【0221】

【化35】



【0222】

5-アミノ-2-クロロピリジン (643 mg, 3.00 mmol) を 1 規定塩酸 (10 ml) に溶解し、-5℃にて亜硝酸ナトリウム (207 mg, 3.00 mmol) の水 (1 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を 60℃にて 30 分間攪拌した後、同温にてジチオ炭酸 O-エチルカリウム (481 mg, 3.00 mmol) の水 (1 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を 80℃にて 1 時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 49 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (148 mg, 0.63 mmol, 21%) を黄色油状物質として得た。

【0223】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.63 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4$  Hz), 8.45 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

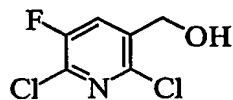
MS  $m/z$ : 234 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0224】

参考例 27: (2,6-ジクロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) メタノール

【0225】

## 【化36】



## 【0226】

2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸 (2.76 g, 13.1 mmol) とトリエチルアミン (1.92 ml, 13.8 mmol) のトルエン (60 ml) 溶液に、氷冷下、クロロギ酸エチル (1.32 ml, 13.8 mmol) を加えた。室温にて1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。

残渣をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、-78℃にて、水素化アルミニウムリチウム (524 mg, 13.8 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液に滴下した。反応混合物を0℃まで昇温し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.25 ml) を滴下した。析出物をセライトにてろ去後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=9：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.93 g, 9.85 mmol, 75%) を橙色固体として得た。

## 【0227】

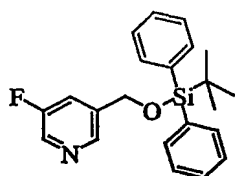
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.18 (1H, brs), 4.77 (2H, s), 7.77 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).  
mp: 65-67℃.

## 【0228】

参考例28：3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-5-フルオロピリジン

## 【0229】

## 【化37】



## 【0230】

参考例 27 で得た (2, 6-ジクロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) メタノール (18.9 g, 96.2 mmol) とトリエチルアミン (32.2 ml, 231 mmol) のエタノール (650 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素触媒 (3.20 g) を加え、水素雰囲気下 7 時間攪拌した。触媒をセライトにてろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和重曹水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン (600 ml) に溶解し、トリエチルアミン (14.8 ml, 106 mmol)、*t*-ブチルクロロジフェニルシラン (25.0 ml, 96.3 mmol)、次いで 4-ジメチルアミノピリジン (1.18 g, 9.63 mmol) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 19 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (30.0 g, 81.9 mmol, 85%) を無色油状物質として得た。

## 【0231】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (9H, s), 4.78 (2H, s), 7.36-7.49 (7H, m), 7.63-7.70 (4H, m), 8.32 (1H, s), 8.36 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

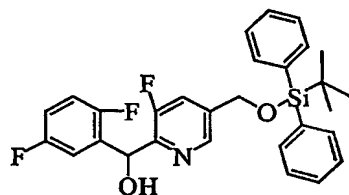
$\text{MS } m/z$ : 366 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0232】

参考例 29: [5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル] (2, 5-ジフルオロフェニル) メタノール

## 【0233】

## 【化38】



## 【0234】

ジエチルエーテル (250 ml) に  $-78^{\circ}\text{C}$  にて  $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (30.0 ml, 46.8 mmol)、次いで、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (7.06 ml, 46.8 mmol) を加えた。反応混合物を  $-20^{\circ}\text{C}$  にて30分間攪拌した後、 $-78^{\circ}\text{C}$  まで冷却し、3-( $t$ -ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-5-フルオロピリジン (15.5 g, 42.5 mmol) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えた。同温にて30分間攪拌した後、2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (6.04 g, 42.5 mmol) を加え2時間攪拌した。反応混合物に水、次いで飽和重曹水を加えた後、ジエチルエーテルにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=9：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (17.0 g, 33.5 mmol, 79%) を無色油状物質として得た。

## 【0235】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (9H, s), 4.78 (2H, s), 5.12 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 6.22 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 6.87-7.04 (3H, m), 7.33-7.48 (7H, m), 7.61-7.70 (4H, m), 8.32 (1H, s).

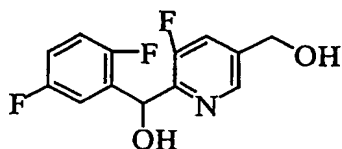
$\text{MS m/z}$ : 508 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0236】

参考例30: (2,5-ジフルオロフェニル)-(3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メタノール

## 【0237】

## 【化39】



## 【0238】

[5-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル] (2,5-ジフルオロフェニル) メタノール (853 mg, 1.68 mmol) のテトラヒドロフラン (7 ml) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.04 ml, 1.04 mmol) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (413 mg, 1.53 mmol, 91%) を白色固体として得た。

## 【0239】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.91 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 4.79 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 5.16 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 6.23 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 6.75-7.04 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 8.41 (1H, s).

mp: 94-96°C.

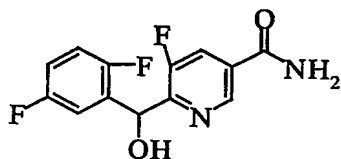
MS  $m/z$ : 270 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0240】

参考例 31: 6-(2,5-ジフルオロフェニル) ヒドロキシメチル-5-フルオロニコチンアミド

## 【0241】

## 【化40】



## 【0242】

参考例30で得た(2, 5-ジフルオロフェニル)(3-フルオロ-5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)メタノール(406mg, 1.51mmol)のアセトン(9ml)溶液に過マンガン酸カリウム(795mg, 7.03mmol)の水(9ml)溶液を加え、4時間過熱還流した。析出物をセライトにてろ去、ろ液を1規定塩酸にて酸性とした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン及びジクロロメタンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、白色固体(367mg)を得た。

得られた固体(240mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(8ml)溶液に、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム=ヘキサフルオロホスファート(666mg, 1.28mmol)、ベンゾトリアゾール-1-オール(173mg, 1.28mmol)、N-エチルジイソプロピルアミン(0.595ml, 3.41mmol)、及び塩化アンモニウム(91mg, 1.71mmol)を加え室温にて9時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：4溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた残渣をエタノール(8ml)に溶解し、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム(30mg, 0.79mmol)を加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌した後、水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標

記化合物 (118 mg, 0.42 mmol, 42%) を白色固体として得た。

【0243】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.97 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 6.27 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 6.91–7.06 (3H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=9.4, 1.6$  Hz), 8.81 (1H, s).

mp: 162–164°C.

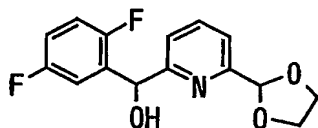
MS  $m/z$ : 283 ( $M^+ + H$ ).

【0244】

参考例 32: 2-[(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

【0245】

【化41】



【0246】

アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン (2.7 ml, 24.8 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、氷冷下イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (2.0 M, 12.4 ml, 24.8 mmol) を滴下し、室温にて3時間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (2.7 ml, 24.8 mmol) を滴下して、室温まで徐々に昇温して16時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出して、水、飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (2.90 g, 9.89 mmol, 40%) を無色油状物質として得た。



## 【0247】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.09–4.21 (4H, m), 5.43 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 5.90 (1H, s), 6.11 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 6.87–6.95 (1H, m), 6.99–7.05 (1H, m), 7.10–7.15 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

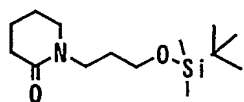
$\text{MS m/z}$ : 294 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0248】

参考例 33: 1-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]ピペリジン-2-オン

## 【0249】

## 【化 42】



## 【0250】

0℃において、ピペリジン-2-オン (5.00 g, 50.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (200 ml) に、水素化ナトリウム (60%油性, 2.22 g, 55.6 mmol) をゆっくり加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液に (3-ブロモプロポキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (14.1 ml, 60.6 mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を加えた後、室温で4日間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (6.44 g, 23.8 mmol, 47%) を無色油状物質として得た。

## 【0251】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.05 (6H, s), 0.89

(9H, s), 1.74-1.85 (6H, m), 2.36 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.27-3.32 (2H, m), 3.39-3.43 (2H, m), 3.65 (2H, t,  $J=6.3$  Hz).

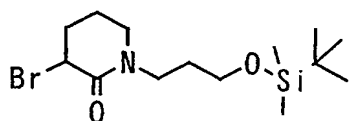
MS  $m/z$ : 272 ( $M^++H$ ).

### 【0252】

参考例34: 3-ブロモ-1-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]ピペリジン-2-オン

### 【0253】

#### 【化43】



### 【0254】

アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ において1-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]ピペリジン-2-オン (542 mg, 2.00 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に tert-ブチルリチウム (1.50 M ペンタン溶液、1.40 ml, 2.10 mmol) を滴下した後、 $-78^{\circ}\text{C}$  で15分間攪拌した。反応液にテトラブチルアンモニウムトリブロミド (1.16 g, 2.40 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を加えた後、3時間攪拌しながら $-40^{\circ}\text{C}$ まで徐々に昇温した。 $-40^{\circ}\text{C}$ で反応液に水を加えた後、室温まで昇温した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出後、抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:3溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (72.8 mg, 0.208 mmol, 10%) を無色油状物質として得た。

### 【0255】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.74-1.88 (3H, m), 2.18-2.32 (3H, m), 3.28-3.48 (4H, m), 3.65 (2H, t,  $J=6.1$  Hz)

), 4.53-4.57 (1H, m).

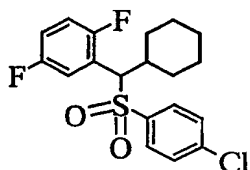
MS  $m/z$ : 350 ( $M^+ + H$ ).

# 【0256】

実施例 1: 2-[[(4-クロロフェニル)スルホニル](シクロヘキシル)メチル]-1,4-ジフルオロベンゼン

# 【0257】

【化 4 4】



# 【0258】

参考例 1 で得た 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (240 mg, 0.793 mmol) をトルエン (20 ml) に溶解し、シクロヘキサノール (0.11 ml, 1.0 mmol) 及びシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (250 mg, 1.0 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14 時間加熱還流した。反応液を放冷後、シクロヘキサノール (0.22 ml, 2.1 mmol) 及びシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (500 mg, 2.08 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得た残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30:1) にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (188 mg, 62%) を白色粉末として得た。

# 【0259】

融点: 107-109℃.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92-1.08 (1H, m), 1.08-1.22 (1H, m), 1.22-1.50 (3H, m), 1.60-1.75 (3H, m), 1.75-1.88 (1H, m), 2.37 (1H, brd,  $J = 12.5 \text{ Hz}$ ), 2.48-2.62 (1H, m), 4.44 (

1 H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 6.68–6.80 (1 H, m), 6.86–6.95 (1 H, m), 7.30 (2 H, dm,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ), 7.38–7.52 (1 H, m), 7.49 (2 H, dm,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ).

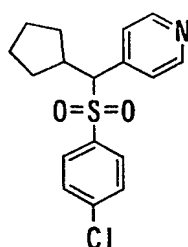
元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C 59.29; H 4.98; Cl 9.21; F 9.87; S 8.33. 実測値: C 59.11; H 4.93; Cl 9.18; F 9.82; S 8.49.

【0260】

実施例 2: 4-[(4-クロロフェニルスルホニル) (シクロペンチル) メチル] ピリジン

【0261】

【化 45】



【0262】

参考例 2 で得た 4-[(4-クロロフェニルスルホニルメチル) ピリジン] (70 mg, 0.261 mmol)、シクロペンタノール (49  $\mu\text{l}$ , 0.538 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、3 日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液にシクロペンタノール (49  $\mu\text{l}$ , 0.538 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=2:1) 溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (77 mg, 88%) を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

## 【0263】

融点: 133-135℃.

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92-1.08 (1H, m), 1.44-1.83 (6H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 3.88 (1H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

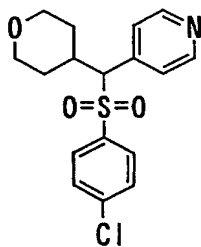
元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}$ : 理論値: C 60.80; H 5.40; Cl 11.056; N 4.17; S 9.55. 実測値: C 60.76; H 5.44; Cl 10.68; N 4.20; S 9.61.

## 【0264】

実施例3: 4-「(4-クロロフェニルスルホニル) (テトラヒドロピラン-4-ニル) メチル」ピリジン

## 【0265】

【化46】



## 【0266】

参考例2で得た4-((4-クロロフェニルスルホニル)メチル)ピリジン (70 mg, 0.261 mmol)、テトラヒドロピラン-4-オール (51  $\mu\text{l}$ , 0.538 mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液にテトラヒドロピラン-4-オール (51  $\mu\text{l}$ , 0.538 mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22

時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：２）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（６５ｍｇ，７１％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

## 【0267】

融点：２０８－２０９℃。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：１．２２－１．４２（２H，m），１．６０－１．７５（１H，m），２．３０－２．４０（１H，m），２．７８－３．０１（１H，m），３．４１（１H，td， $J=11.7$ ， $2.4\text{ Hz}$ ），３．５１（１H，td， $J=11.9$ ， $2.0\text{ Hz}$ ），３．８０－３．９３（１H，m），３．８７（１H，d， $J=8.6\text{ Hz}$ ），３．９８－４．０６（１H，m），７．００－７．１２（２H，m），７．３０（２H，d， $J=8.8\text{ Hz}$ ），７．４３（２H，d， $J=8.6\text{ Hz}$ ），８．４７（２H，d， $J=5.4\text{ Hz}$ ）。

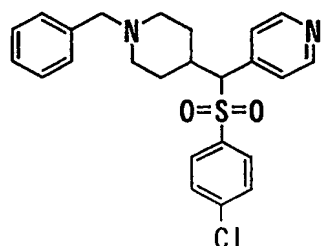
MS（ $m/z$ ）：３５２（ $\text{M}^+ + \text{H}$ ）。

## 【0268】

実施例４：４－「（１－ベンジルピペリジン－４－イル）（４－クロロフェニルスルホニル）メチル」ピリジン

## 【0269】

## 【化４７】



## 【0270】

参考例２で得た４－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（７０ｍｇ，０．２６１mmol）、１－ベンジルピペリジン－４－オール（１０３m

g, 0.538 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に1-ベンジルピペリジン-4-オール (103 mg, 0.538 mmol) およびシアノメチレントリー n-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン (=1:10) 溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用) にて精製し、標記化合物 (40 mg, 35%) をアモルファス状物質として得た。

## 【0271】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21–1.37 (2H, m), 1.49–1.70 (1H, m), 1.92–2.01 (1H, m), 2.03–2.14 (1H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.52–2.65 (1H, m), 2.79–2.85 (1H, m), 2.90–3.00 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.86 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.02–7.12 (2H, m), 7.20–7.38 (7H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.45 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ).

HRMS (FAB):  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2\text{ClS}$  ( $\text{M}^++\text{H}$ ) として

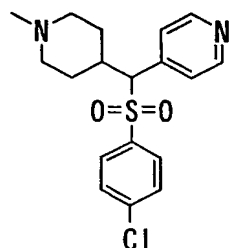
理論値: 441.1404. 実測値: 441.1387

## 【0272】

実施例5: 4-[(4-クロロフェニルスルホニル) (1-メチルピペリジン-4-イル) メチル] ピリジン

## 【0273】

## 【化 48】



## 【0274】

参考例 2 で得た 4-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン (70 mg, 0.261 mmol)、1-メチルピペリジン-4-オール (62  $\mu$ l, 0.538 mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (62  $\mu$ l, 0.538 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、3 日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に 1-メチルピペリジン-4-オール (62  $\mu$ l, 0.538 mmol) およびシアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (129 mg, 0.538 mmol) を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン (= 1 : 50) 溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用) にて精製し、標記化合物 (31 mg, 33%) を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン-エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

## 【0275】

融点: 176-177℃.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22-1.38 (2H, m), 1.50-1.68 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 2.89-2.95 (1H, m), 3.86 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J=4.6$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.46 (2H, d,



$J = 5.6 \text{ Hz}$ ).

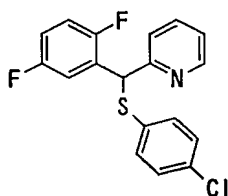
元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C 59.25; H 5.80; Cl 9.72; N 7.68; S 8.79. 実測値: C 59.00; H 5.76; Cl 9.75; N 7.61; S 8.77.

【0276】

実施例 6: 2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン

【0277】

【化 49】



【0278】

参考例 3 で得た 2-[(2, 5-ジフルオロフェニル) -ヒドロキシメチル] ピリジン (88 mg, 0.40 mmol) を塩化チオニル (2.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 15 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (79 mg, 0.55 mmol) と炭酸カリウム (226 mg, 1.64 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) に付し、標記化合物 (128 mg, 92%) を油状物質として得た。

【0279】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.89 (1H, s), 6.80-7.27 (7H, m), 7.38 (1H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 7.48 (

1H, m), 7.65 (1H, m), 8.63 (1H, m).

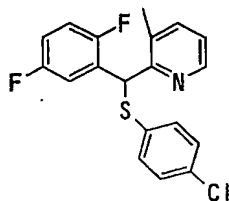
MS m/z: 348 (M<sup>+</sup>+H).

【0280】

実施例 7: 2-[[(4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メチルピリジン

【0281】

【化50】



【0282】

参考例 4 で得た 2-[クロロ-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メチルピリジン塩酸塩 (94 mg, 0.32 mmol) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、4-クロロベンゼンチオール (70 mg, 0.49 mmol) と炭酸カリウム (265 mg, 1.92 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) に付し、標記化合物 (103 mg, 89%) を油状物質として得た。

【0283】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.21 (3H, s), 5.87 (1H, s), 6.77 (1H, m), 7.00-7.19 (5H, m), 7.36 (1H, m), 7.45 (1H, m), 8.45 (1H, dd, J=1.2, 4.8 Hz).

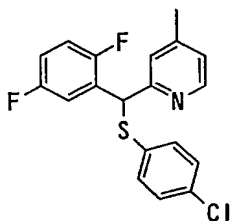
MS m/z: 362 (M<sup>+</sup>+H).

【0284】

実施例8：2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-メチルピリジン

【0285】

【化51】



【0286】

参考例6で得た2-[(2, 5-ジフルオロフェニル) -ヒドロキシメチル] - 4-メチルピリジン (235 mg, 0.53 mmol) を塩化チオニル (2.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (217 mg, 1.5 mmol) と炭酸カリウム (828 mg, 6.0 mmol) を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) に付し、標記化合物 (290 mg, 80%) を油状物質として得た。

【0287】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31 (3H, s), 5.82 (1H, s), 6.80-7.0 (3H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.16 (1H, m), 7.21 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.45 (1H, m), 8.45 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

MS  $m/z$ : 362 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

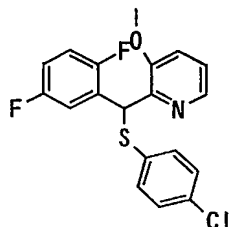
【0288】

実施例9：2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-メチルピリジン

ニル) メチル] - 3-メトキシピリジン

【0289】

【化52】



【0290】

参考例9で得た2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-3-メトキシピリジン(251mg, 1.0mmol)を塩化チオニル(2.0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(289mg, 2.0mmol)と炭酸カリウム(1.10g, 8.0mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)に付し、標記化合物(256mg, 58%)を油状物質として得た。

【0291】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.82 (2H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, m), 8.24 (1H, m).

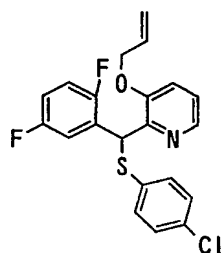
$\text{MS m/z}$ : 378 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0292】

実施例10: 3-アリルオキシ-2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン

【0293】

【化53】



【0294】

参考例10で得た3-アリルオキシ-2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン(370mg, 1.33mmol)を塩化チオニル(2.0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(217mg, 1.5mmol)と炭酸カリウム(828mg, 6.0mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)に付し、標記化合物(256mg, 68%)を油状物質として得た。

【0295】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.46 (2H, m), 5.24 (1H, d,  $J=10.6\text{Hz}$ ), 5.28 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 5.90 (1H, m), 6.29 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 6.82 (2H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.06-7.20 (2H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, m), 8.24 (1H, m).

MS  $m/z$ : 404 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

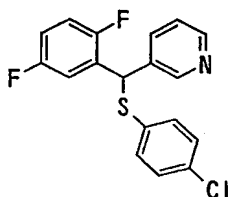
【0296】

実施例11: 3-[[ (4-クロロフェニル)チオ] - (2,5-ジフルオロフ

エニル) メチル] ピリジン

【0297】

【化54】



【0298】

参考例11で得た3-[(2,5-ジフルオロフェニル)ーヒドロキシメチル]ピリジン(87mg, 0.39mmol)を塩化チオニル(1.0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(84mg, 0.58mmol)と炭酸カリウム(323mg, 2.34mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、標記化合物(131mg, 96%)を油状物質として得た。

【0299】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.73 (1H, s), 6.84-6.96 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.71 (1H, m), 8.49 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

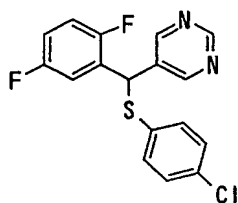
$\text{MS m/z}$ : 348 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0300】

実施例12: 5-「[(4-クロロフェニル)チオ]ー(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリミジン

## 【0301】

## 【化55】



## 【0302】

参考例 12 で得た 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリミジン (111 mg, 0.5 mmol) を塩化チオニル (1.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (108 mg, 0.75 mmol) と炭酸カリウム (414 mg, 3.0 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) に付し、標記化合物と未同定化合物の混合物 (202 mg) を油状物質として得た。

## 【0303】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.66 (1H, s), 6.96 (2H, m), 7.17-7.34 (5H, d), 8.70 (2H, s), 9.09 (1H, s).

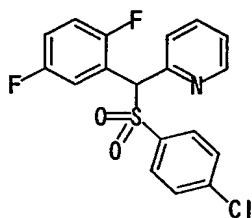
MS  $m/z$ : 349 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0304】

実施例 13: 2-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン

## 【0305】

## 【化56】



## 【0306】

実施例6で得た2-[[[4-クロロフェニル]チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(120mg, 0.345mmol)のメタノール(12ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(80mg)を加え、30%過酸化水素水(6ml)を加えて、24時間攪拌した。生じた沈殿をろ取して、これをエタノールより再結晶して標記化合物(96mg, 73%)を無色針状晶として得た。

## 【0307】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.93 (1H, s), 6.87-7.00 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.59 (1H, m).

mp: 171-172°C.

MS m/z: 380 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 56.92; H, 3.18; N, 3.69; S, 8.44; Cl, 9.33; F, 10.00. 実測値: C, 56.76; H, 3.19; N, 3.77; S, 8.55; Cl, 9.27; F, 10.02.

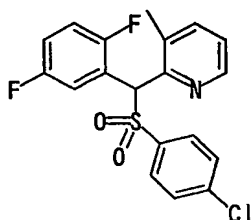
## 【0308】

実施例14: 2-[[[4-クロロフェニル]スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-メチルピリジン

## 【0309】



## 【化 57】



## 【0310】

実施例 13 と同様の方法により、実施例 7 で得た 2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 3-メチルピリジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）し、標記化合物（35 mg, 35%）を無色針状晶として得た。

## 【0311】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.36 (3H, s), 6.18 (1H, s), 6.89–7.02 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, m), 8.53 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ).

mp: 142–143°C.

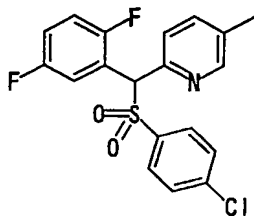
元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 57.94; H, 3.58; N, 3.56; S, 8.12; Cl, 9.00; F, 9.65. 実測値: C, 58.03; H, 3.66; N, 3.78; S, 8.12; Cl, 9.13; F, 9.59.

## 【0312】

実施例 15: 2-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 5-メチルピリジン

## 【0313】

## 【化58】

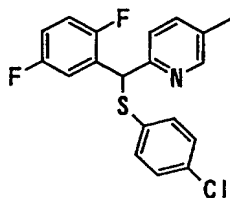


## 【0314】

1) 2-「[(4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン

## 【0315】

## 【化59】



## 【0316】

参考例5で得た2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-メチルピリジン(125mg, 0.53mmol)を塩化チオニル(1.0ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(115mg, 0.80mmol)と炭酸カリウム(438mg, 3.18mmol)を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)に付し、標記化合物(120mg, 66%)を油状物質として得た。

## 【0317】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 5.83 (1H, s), 6.80-6.93 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.43 (1H, m), 8.41 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ).

MS  $m/z$ : 362 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0318】

2) 2-[[(4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジン

実施例13と同様の方法により、上記反応により得た2-[[(4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-メチルピリジンより合成し、標記化合物(91mg, 73%)を無色針状晶として得た。

【0319】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.33 (3H, s), 5.89 (1H, s), 6.88-7.01 (2H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.48-7.56 (2H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, m), 8.42 (1H, s).

mp: 159-160°C.

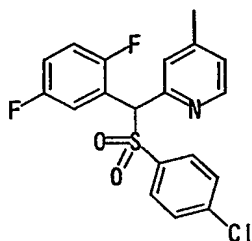
元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 57.94; H, 3.58; N, 3.56; S, 8.12; Cl, 9.00; F, 9.56. 実測値: C, 57.88; H, 3.61; N, 3.68; S, 8.27; Cl, 9.11; F, 9.70.

【0320】

実施例16: 2-[[(4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン

【0321】

## 【化 60】



## 【0322】

実施例 13 と同様の方法により、実施例 8 で得た 2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-メチルピリジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）し、標記化合物（140mg, 95%）を無色針状晶として得た。

## 【0323】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.36 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.88-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, m), 8.43 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

mp: 116-117°C.

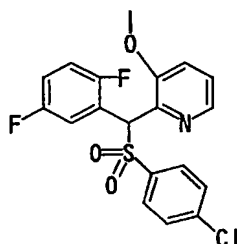
元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 57.94; H, 3.58; N, 3.56; S, 8.12; Cl, 9.00; F, 9.65. 実測値: C, 57.80; H, 3.66; N, 3.72; S, 8.29; Cl, 9.05; F, 9.71%.

## 【0324】

実施例 17: 2-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 3-メトキシピリジン

## 【0325】

## 【化 6 1】



## 【0326】

実施例 13 と同様の方法により、実施例 9 で得た 2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 3-メトキシピリジンより合成し、エタノールより再結晶し、標記化合物 (71mg, 87%) を無色柱状晶として得た。

## 【0327】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.72 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.90-7.04 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.35 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, m), 8.30 (1H, m).

mp: 184-185°C.

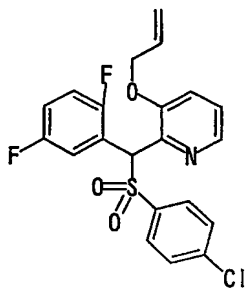
元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$ : 理論値: C, 55.68; H, 3.44; N, 3.42; S, 7.82; Cl, 8.65; F, 9.27. 実測値: C, 55.68; H, 3.45; N, 3.60; S, 7.98; Cl, 8.74; F, 9.23.

## 【0328】

実施例 18: 3-アリルオキシ-2-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン

## 【0329】

## 【化 6 2】



## 【0330】

実施例 13 と同様の方法により、実施例 10 で得た 3-アリルオキシ-2-[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジンより合成し、エタノールより結晶化して、標記化合物 (135mg, 80%) を無色針状晶として得た。

## 【0331】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.38 (1H, m), 4.46 (1H, m), 5.29 (1H, dd,  $J=1.2, 10.4\text{ Hz}$ ), 5.35 (1H, dd,  $J=1.2, 17.2\text{ Hz}$ ), 5.93 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.91-7.04 (2H, m), 7.08 (1H, m), 7.22 (1H, dd,  $J=4.8, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, m), 8.31 (1H, m).

mp: 119-120°C.

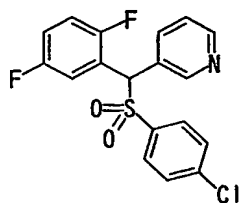
元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$ : 理論値: C, 57.87; H, 3.70; N, 3.21; S, 7.36; Cl, 8.13; F, 8.72. 実測値: C, 57.90; H, 3.75; N, 3.37; S, 7.51; Cl, 8.20; F, 8.73.

## 【0332】

実施例 19: 3-[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン

## 【0333】

## 【化 6 3】



## 【0334】

実施例 13 と同様の方法により、実施例 11 で得た 3-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）し、標記化合物（118mg, 86%）を無色針状晶として得た。

## 【0335】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.68 (1H, s), 6.91–7.07 (2H, m), 7.34 (1H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.53 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, m).

mp: 130–131°C.

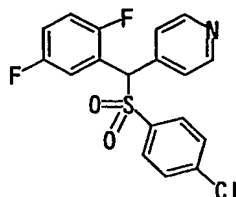
元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 56.92; H, 3.18; N, 3.69; S, 8.44; Cl, 9.33; F, 10.00. 実測値: C, 56.87; H, 3.16; N, 3.74; S, 8.51; Cl, 9.34; F, 10.00.

## 【0336】

実施例 20: 4-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン

## 【0337】

## 【化 64】



## 【0338】

参考例 18 で得た 2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメタノール (75 mg, 0.34 mmol) を塩化チオニル (1.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 14 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (74 mg, 0.51 mmol) と炭酸カリウム (281 mg, 2.04 mmol) を窒素雰囲気下加えて 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) に付し、標記化合物を含む混合物を得た。

このメタノール (12 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加え、30% 過酸化水素水 (6 ml) を加えて、65 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (80 ml) を加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製して標記化合物 (51 mg, 39%) を得た。さらにエタノールより再結晶して無色針状晶を得た。

## 【0339】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.64 (1H, s), 6.91-7.06 (2H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.61 (2H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ).



mp: 126-127°C.

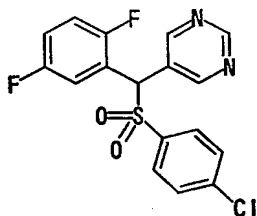
元素分析:  $C_{18}H_{12}ClF_2NO_2S$ : 理論値: C, 56.92; H, 3.18; N, 3.69; S, 8.44; Cl, 9.33; F, 10.00. 実測値: C, 56.66; H, 3.16; N, 3.83; S, 8.58; Cl, 9.32; F, 9.99.

【0340】

実施例21: 5-[[(4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリミジン

【0341】

【化65】



【0342】

実施例13と同様の方法により、実施例12で得た5-[[(4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリミジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）し、標記化合物（71mg, 87%：収率は参考例12の5-[[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリミジンより2工程）を無色柱状晶として得た。

【0343】

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.65 (1H, s), 6.93-7.10 (2H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.61 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.73 (1H, m), 8.90 (2H, s), 9.21 (1H, s).

mp: 136-137°C.

元素分析:  $C_{17}H_{11}ClF_2N_2O_2S$ : 理論値: C, 53.62; H, 2.9

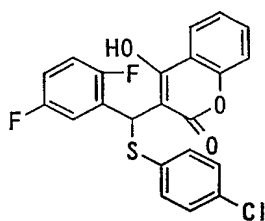
1; N, 7.36; S, 8.42; Cl, 9.31; F, 9.98. 実測値: C, 53.64; H, 2.83; N, 7.44; S, 8.61; Cl, 9.34; F, 9.96.

## 【0344】

実施例22: 3-[[(4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシクロメン-2-オン

## 【0345】

## 【化66】



## 【0346】

2,5-ジフルオロベンズアルデヒド (109  $\mu$ l, 1 mmol)、4-ヒドロキシクマリン (162 mg, 1 mmol)、4-クロロチオフェノール (144.6 mg, 1 mmol) のエタノール (4 ml) 溶液に室温下、氷酢酸 (60 mg, 1 mmol) とピリジン (80.5  $\mu$ l, 1 mmol) を加えて24時間攪拌した。生じた沈殿をろ取り、これを少量のエタノールで洗浄すると標記化合物 (345 mg, 80%) を白色固体として得た。

## 【0347】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.16 (1H, s), 6.95–7.12 (3H, m), 7.24–7.27 (1H, m), 7.27 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.56 (1H, m), 7.94 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6$  Hz).

mp: 146–147°C.

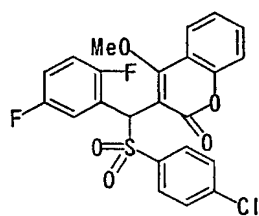
MS  $m/z$ : 431 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0348】

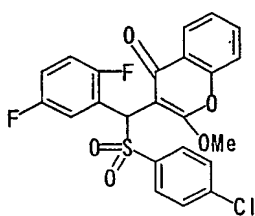
実施例 23: 3-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-メトキシクロメン-2-オン (化合物 A) 及び 3-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 2-メトキシクロメン-4-オン (化合物 B)

【0349】

【化67】



化合物 A



化合物 B

【0350】

3-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-ヒドロキシクロメン-2-オン (118 mg, 0.274 mmol) のベンゼン-メタノール (10:1) 溶液に室温で 2 N トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液 (0.41 ml, 0.822 mmol) を徐々に加え、さらに 5 分間攪拌した。酢酸を溶液が無色になるまで加えた後に、反応液を減圧下濃縮した。

これをメタノール (12 ml) に溶解し、30% 過酸化水素水 (6 ml)、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加えて、20 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) を加えて、これを水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 - 3:1) で精製して、非極性化合物 (22 mg, 17%) を針状晶として、また極性化合物 (9.0 mg, 7%) はヘキサンから固化させて白色固体として得た。非極性化合物は NOE (nuclear Overhauser effect、核オーバーハウザー効果) 実験の結果、メトキシとクロメノンの 5 位水素との間に NOE が観測された。また、極性化合物ではクロメノンの芳香環上の水素と NOE は観測されず、ジフル

オロベンゼン環上の6位水素との間にNOEが観測されたことから、非極性化合物を3-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 4-メトキシクロメン-2-オン (化合物A)、極性化合物を3-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 2-メトキシクロメン-4-オン (化合物B) と構造決定した。

## 【0351】

化合物A

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.13 (3H, s), 6.39 (1H, s), 6.88 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, m), 7.70 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, m), 8.09 (1H, m).

mp: 178-179°C.

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 57.93; H, 3.17; S, 6.72; Cl, 7.43; F, 7.97. 実測値: C, 57.59; H, 3.14; S, 6.85; Cl, 7.52; F, 8.01.

## 【0352】

化合物B

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.23 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.89 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.4-7.46 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.73 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, m), 8.14 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{ Hz}$ ).

mp: 162-163°C.

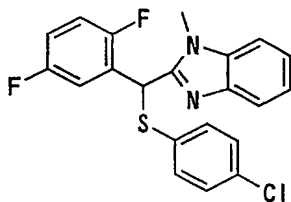
FAB-MS: 477.0366 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{O}_5\text{S}$ として、計算値: 477.0375).

## 【0353】

実施例24: 2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

## 【0354】

## 【化68】



## 【0355】

参考例13で得た2-[(tert-ブトキシカルボニルオキシ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール(204mg, 0.545mmol)にトリフルオロ酢酸(2.0ml)を加え、30分間室温にて攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。この残渣を塩化チオニル(1.0ml)に溶解し、1滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド(5.0ml)に溶解し、4-クロロベンゼンチオール(118mg, 0.82mmol)、炭酸カリウム(451mg, 3.27mmol)を加えて、50℃で2時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル(60ml)を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-5:1)で精製して、標記化合物(195mg, 89%)を無色油状物質として得た。

## 【0356】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.67 (3H, s), 5.91 (1H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 7.19 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.27 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.25-7.33 (3H, m), 7.60 (1H, m), 7.85 (1H, m).

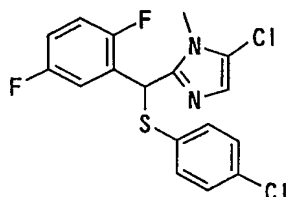
$\text{MSm/z}$ : 401 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0357】

実施例 25: 2-[[(4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-5-クロロ-1H-イミダゾール

【0358】

【化69】



【0359】

参考例 14 で得た 2-[(tert-ブトキシカルボニルオキシ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-5-クロロ-1H-イミダゾール (404 mg, 1.13 mmol) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、3 時間室温にて攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。この残渣を塩化チオニル (2.0 ml) に溶解し、1 滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (244 mg, 1.69 mmol)、炭酸カリウム (936 mg, 6.78 mmol) を加えて、50℃ で 2 時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル (60 ml) を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10:1-5:1) で精製して、標記化合物 (195 mg, 89%) を無色油状物質として得た。

【0360】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.57 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.89-6.95 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.54 (1H, m).

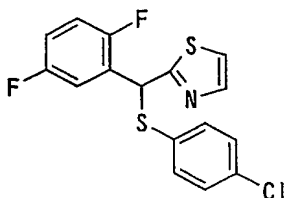
MS m/z : 386 ( $M^+ + H$ ).

【0361】

実施例 26 : 2-[[(4-クロロフェニル)チオ]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]チアゾール

【0362】

【化70】



【0363】

参考例 15 で得た 2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]チアゾール (348 mg, 1.53 mmol) を塩化チオニル (1.5 ml) に溶解し、1 滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド (10.0 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (332 mg, 2.3 mmol)、炭酸カリウム (845 mg, 6.12 mmol) を加えて、50℃で 2 時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル (60 ml) を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1-6:1) で精製して、標記化合物 (130 mg, 24%) を無色油状物質として得た。

【0364】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.04 (1H, s), 6.90-7.06 (2H, m), 7.22 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.15-7.35 (2H, m), 7.76 (1H, d,  $J=3.2$  Hz).

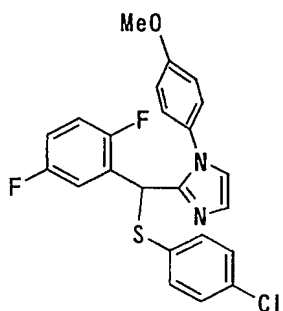
MS m/z : 354 ( $M^+ + H$ ).

## 【0365】

実施例 27: 2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1- (4-メトキシフェニル) - 1H-イミダゾール

## 【0366】

## 【化 71】



## 【0367】

参考例 16 で得た 2-[(tert-ブトキシカルボニルオキシ) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1- (4-メトキシフェニル) - 1H-イミダゾール (667 mg, 1.6 mmol) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、3 時間室温にて攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。この残渣を塩化チオニル (2.0 ml) に溶解し、1 滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (347 mg, 2.4 mmol)、炭酸カリウム (1.32 g, 9.6 mmol) を加えて、50℃で 2 時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル (60 ml) を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-5:1) で精製して、エタノールより結晶化して標記化合物 (535 mg, 75%) を無色針状晶として得た。

## 【0368】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (3H, s), 5.57 (1H, s), 6.8-6.9 (3H, m), 6.91 (2H, d,  $J=8.4$



H z), 7.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.11 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.16 (1H, s), 7.81 (1H, m).

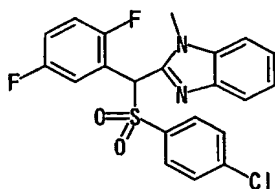
MS m/z: 443 (M<sup>+</sup>+H).

### 【0369】

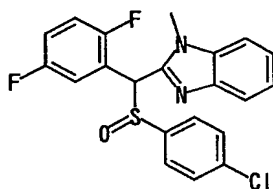
実施例 28: 2-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール (化合物A)  
 及び 2-[[ (4-クロロフェニル) スルフィニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール (化合物B)

### 【0370】

#### 【化72】



化合物A



化合物B

### 【0371】

実施例 24 で得た 2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール (190 mg, 0.474 mmol) のメタノール (12 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加え、30%過酸化水素水 (6 ml) を加えて、17時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (60 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1-4:1) で精製して、非極性化合物 (化合物A) (48 mg, 23%) を針状晶として、極性化合物 (化合物B) (23 mg, 12%) を白色固体として得た。

### 【0372】

化合物A

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (3H, s), 6.14 (1H, s), 6.9–7.1 (2H, m), 7.26–7.42 (3H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, m).

mp: 213–214°C.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{OS}$ : 理論値: C, 58.27; H, 3.49; N, 6.47; S, 7.41; Cl, 8.19; F, 8.78. 実測値: C, 58.08; H, 3.62; N, 6.53; S, 7.35; Cl, 8.10; F, 8.74.

【0373】

化合物B

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.35 (3/2H, s), 3.78 (3/2H, s), 5.52 (1/2H, s), 5.57 (1/2H, s), 6.78–7.1 (2H, m), 7.2–7.4 (7H, m), 7.76–7.95 (2H, m).

mp: 130–131°C.

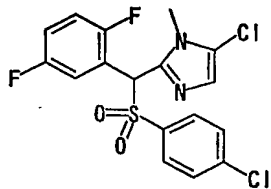
FAB-MS: 477.0646 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{OS}$ として、計算値: 477.0640).

【0374】

実施例29: 2-[[(4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-1-メチル-5-クロロ-1H-イミダゾール

【0375】

【化73】



【0376】

実施例 25 で得た 2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 1-メチル-5-クロロ-1H-イミダゾール (141 mg, 0.37 mmol) のメタノール (12 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加え、30%過酸化水素水 (6 ml) を加えて、64 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (60 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをエタノールから結晶化させて、標記化合物 (103 mg, 67%) を無色針状晶として得た。

## 【0377】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.71 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.93-7.08 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.43 (4H, s), 7.98 (1H, m).

mp: 179-180°C.

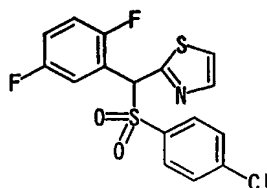
元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 48.90; H, 2.93; N, 6.71; S, 7.68; Cl, 16.99; F, 9.11. 実測値: C, 48.90; H, 2.93; N, 6.77; S, 7.80; Cl, 17.02; F, 9.19.

## 【0378】

実施例 30: 2-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] チアゾール

## 【0379】

## 【化74】



## 【0380】

実施例 26 で得た 2-[[ (4-クロロフェニル) チオ] - (2, 5-ジフル

オロフェニル) メチル] チアゾール (124 mg, 0.35 mmol) のメタノール (6.0 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30%過酸化水素水 (3 ml) を加えて、15時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (60 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをエタノールから結晶化させて、標記化合物 (91 mg, 67%) を無色柱状晶として得た。

## 【0381】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.21 (1H, s), 6.92–7.08 (2H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=3.6\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, m).

mp: 163–164°C.

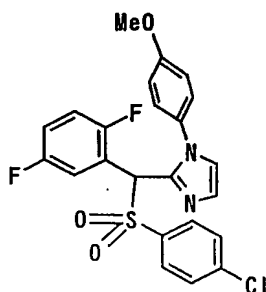
元素分析:  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}_2$ : 理論値: C, 49.81; H, 2.61; N, 3.63; S, 16.62; Cl, 9.19; F, 9.85. 実測値: C, 49.98; H, 2.61; N, 3.77; S, 16.60; Cl, 9.25; F, 9.87.

## 【0382】

実施例 31: 2-[[(4-クロロフェニル) スルホニル]-(2,5-ジフルオロフェニル) メチル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール

## 【0383】

## 【化75】



## 【0384】

実施例 27 で得た 2-[[(4-クロロフェニル) チオ]-(2,5-ジフル

オロフェニル) メチル] -1-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール (118 mg, 0.27 mmol) のメタノール (12 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加え、30%過酸化水素水 (6 ml) を加えて、64時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (60 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをエタノールから結晶化させて、標記化合物 (76 mg, 60%) を無色針状晶として得た。

## 【0385】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.89 (3H, s), 5.83 (1H, s), 6.93-7.05 (4H, m), 6.97 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.15 (1H, m).

mp: 150-151°C.

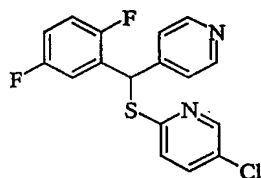
元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 58.13; H, 3.61; N, 5.90; S, 6.75; Cl, 7.47; F, 8.00. 実測値: C, 58.09; H, 3.51; N, 5.99; S, 6.88; Cl, 7.48; F, 8.06.

## 【0386】

実施例 32: 5-クロロ-2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ピリジルメチル]チオピリジン

## 【0387】

## 【化76】



## 【0388】

参考例 18 で得た 2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメタノール (21 mg, 0.100 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.279 ml, 2.00 mmol)、次いで塩化メタンスルホン (0.116 ml, 1.50 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、参考例 17 で得た 5-クロロ-2-ピリジンチオール (145 mg, 0.100 mmol)、次いで炭酸カリウム (166 mg, 1.20 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 17 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (267 mg, 0.77 mmol, 77%) を黄色固体として得た。

【0389】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.52 (1H, s), 6.92–6.98 (1H, m), 6.99–7.06 (1H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=8.5, 0.7$  Hz), 7.17–7.23 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J=6.1$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4$  Hz), 8.33 (1H, dd,  $J=2.4, 0.7$  Hz), 8.54 (2H, d,  $J=6.1$  Hz) .

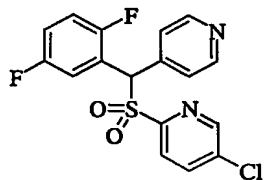
MS  $m/z$ : 349 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ) .

【0390】

実施例 33 : 5-クロロ-2-[ (2, 5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメチル) スルホン] ピリジン

【0391】

## 【化 77】



## 【0392】

5-クロロ-2-[(2,5-ジフルオロフェニル-4-ピリジルメチル)チオ]ピリジン (239 mg, 0.68 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、0℃にてオキソン (カリウムペルオキソモノサルファートコンパウンド、2 KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (631 mg, 1.03 mmol) の水 (12 ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温にて3日間攪拌した後、ジクロロメタンを加え飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取用高速液体クロマトグラフィー (水/アセトニトリル/ギ酸の混合溶媒系を使用) にて精製し、得られた固体をヘキサン/ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (67 mg, 0.18 mmol, 26%) を白色粉末として得た。

## 【0393】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.44 (1H, s), 6.96-7.08 (2H, m), 7.48 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.70-7.77 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.3, 0.7 Hz), 8.61 (2H, d, J=6.3 Hz), 8.67 (1H, dd, J=2.2, 0.7 Hz).

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 53.62; H, 2.91; F, 9.98; N, 7.36; S, 8.42. 実測値: C, 53.55; H, 2.87; F, 10.10; N, 7.40; S, 8.55.

MS m/z: 381 (M<sup>+</sup>+H).

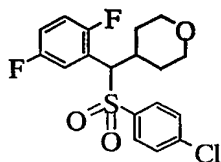
## 【0394】

実施例 34: 4-[[[4-クロロフェニル]スルホニル](2,5-ジフルオ

ロフェニル) メチル] テトラヒドロピラン

【0395】

【化78】



【0396】

参考例1で得た2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(200mg, 0.661mmol)及びテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オール(0.13ml, 1.36mmol)をトルエン(10ml)に溶解し、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン(330mg, 1.37mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン(200mg, 0.829mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得た残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=4：1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物(157mg, 0.406mmol, 61%)を白色粉末として得た。

【0397】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28-1.48 (2H, m), 1.71 (1H, ddd,  $J=25.3, 11.7, 4.3\text{ Hz}$ ), 2.37 (1H, brd,  $J=12.7\text{ Hz}$ ), 2.70-2.88 (1H, m), 3.40 (1H, td,  $J=11.7, 2.5\text{ Hz}$ ), 3.50 (1H, td,  $J=12.0, 2.2\text{ Hz}$ ), 3.91 (1H, dm,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 4.02 (1H, dm,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 4.46 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.68-6.80 (1H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.36-7.45 (1H, m), 7.49



(2H, d,  $J=8.5$  Hz).

mp: 150–152°C.

MSm/z: 387 ( $M^++H$ ).

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{17}ClF_2O_3S$ : C, 55.89; H, 4.43; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. 実測値: C, 55.64; H, 4.27; Cl, 9.41; F, 9.89; S, 8.28.

【0398】

実施例 35: 4-[[(4-クロロフェニル)スルホニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]テトラヒドロチオピラン

【0399】

【化79】



【0400】

参考例 1 で得た 2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン (500 mg, 1.65 mmol) 及び参考例 19 で得たテトラヒドロチオピラン-4-オール (400 mg, 3.38 mmol) をトルエン (20 ml) に溶解し、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (800 mg, 3.31 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14 時間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン (400 mg, 1.66 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得た残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィに付し、ヘキサン:酢酸エチル=15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサン/ジイソプロピルエーテル混合液にて洗浄し、標記化合物 (404 mg, 1.00 mmol, 61%) を白色粉末として得た。

## 【0401】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (1H, ddd,  $J=23.4, 10.0, 3.3\text{Hz}$ ), 1.68 (1H, ddd,  $J=25.0, 11.4, 3.3\text{Hz}$ ), 2.13 (1H, dm,  $J=11.4\text{Hz}$ ), 2.50–2.78 (5H, m), 2.82 (1H, td,  $J=12.8, 2.6\text{Hz}$ ), 4.47 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.72–6.82 (1H, m), 6.90–7.00 (1H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.40–7.60 (1H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

mp: 150–152°C.

MSm/z: 403 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

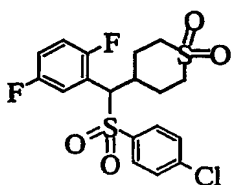
Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 53.66; H, 4.25; Cl, 8.80; F, 9.43; S, 15.92. 実測値: C, 53.52; H, 4.21; Cl, 9.00; F, 9.54; S, 15.88.

## 【0402】

実施例36: 4-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] テトラヒドロチオピラン-1,1-ジオキシド (化合物A) 及び4-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] テトラヒドロチオピラン-1-オキシド (化合物B (異性体A) 及び化合物B (異性体B))

## 【0403】

## 【化80】



化合物A



化合物B

## 【0404】

4-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] テトラヒドロチオピラン (360mg, 0.893mmol) をジク

クロロメタン (15 ml) に溶解した後、氷冷下にて 3-クロロ過安息香酸 (320 mg, 1.85 mmol) を加えた。室温にて 14 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮して得た残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジクロロメタンに溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 A (187 mg, 0.430 mmol, 48%) を白色粉末として得た。さらに、ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 B (異性体 A) 及び標記化合物 B (異性体 B) の混合物を白色固体として得た。得られた混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 80 : 1) にて分離精製した後、得られた白色固体をそれぞれジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 B (異性体 A) (低極性) (78 mg, 0.19 mmol, 21%) を白色粉末として、標記化合物 B (異性体 B) (高極性) (69 mg, 0.17 mmol, 19%) を白色粉末として得た。

#### 【0405】

##### 化合物 A

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85–2.00 (1H, m), 2.18–2.35 (2H, m), 2.68–2.91 (2H, m), 2.98–3.10 (2H, m), 3.10–3.28 (2H, m), 4.54 (1H, brd,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.74–6.90 (1H, m), 6.94–7.06 (1H, m), 7.33 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.35–7.55 (1H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ).

mp: 245–248°C.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : 理論値: C, 49.71; H, 3.94; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 14.75. 実測値: C, 49.38; H, 3.87; Cl, 8.50; F, 8.86; S, 14.62.

#### 【0406】

## 化合物B (異性体A)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76 (1H, brd,  $J=13.4\text{ Hz}$ ), 2.18 (1H, ddm,  $J=25.4, 12.5\text{ Hz}$ ), 2.32-2.70 (4H, m), 2.74-2.90 (1H, m), 2.98 (1H, dm,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 3.09 (1H, dm,  $J=14.4\text{ Hz}$ ), 4.53 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.72-6.86 (1H, m), 6.90-7.02 (1H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.40-7.60 (1H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ).

mp: 255-256°C.

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}_2$ : 理論値: C, 51.61; H, 4.09; Cl, 8.46; F, 9.07; S, 15.31. 実測値: C, 51.51; H, 4.04; Cl, 8.69; F, 9.15; S, 15.20.

## 【0407】

## 化合物B (異性体B)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (1H, ddm,  $J=22.3, 11.7\text{ Hz}$ ), 1.92 (1H, ddm,  $J=11.7, 11.0\text{ Hz}$ ), 2.14-2.27 (1H, m), 2.66 (1H, td,  $J=12.2, 2.7\text{ Hz}$ ), 2.70-2.90 (3H, m), 3.10-3.24 (1H, m), 3.32-3.44 (1H, m), 4.49 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.72-6.85 (1H, m), 6.90-7.02 (1H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.34-7.50 (1H, m), 7.48 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ).

mp: 184-187°C.

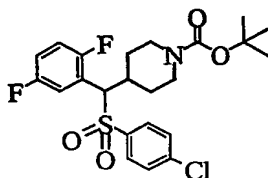
元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}_2$ : 理論値: C, 51.61; H, 4.09; Cl, 8.46; F, 9.07; S, 15.31. 実測値: C, 51.82; H, 4.23; Cl, 8.42; F, 9.12; S, 15.07.

## 【0408】

実施例37: 4-「「(4-クロロフェニル)スルホニル」(2,5-ジフルオロフェニル)メチル」-1-ピペリジンカルボン酸t-ブチル

【0409】

【化81】



【0410】

参考例1で得た2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(1.25g, 4.13mmol)及び4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarboxylic acid tert-butyl(1.70g, 8.44mmol)をトルエン(50ml)に溶解し、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン(2.00g, 8.29mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得た残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物(1.68g, 3.46mmol, 84%)を白色粉末として得た。

【0411】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10-1.25 (1H, m), 1.40-1.70 (2H, m), 1.44 (9H, s), 2.30-2.50 (1H, m), 2.60-2.95 (3H, m), 4.00-4.25 (2H, m), 4.45 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.69-6.80 (1H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.35-7.50 (1H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

mp: 193-196°C.

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$ : 理論値: C, 56.84; H, 5.39; Cl, 7.30; F, 7.82; N, 2.88; S, 6.60. 実測値: C, 56.41; H, 5.43; Cl, 7.77; F, 7.61; N, 2.99; S,

6. 58.

【0412】

実施例 38: 4-「[(4-クロロフェニル)スルホニル] (2,5-ジフルオロフェニル)メチル」ピペリジン塩酸塩

【0413】

【化 8 2】



【0414】

4-「[(4-クロロフェニル)スルホニル] (2,5-ジフルオロフェニル)メチル」-1-ピペリジンカルボン酸 t-ブチル (1.56 g, 3.21 mmol) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) を滴下した。反応液を室温にて2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (10 ml) 及び1規定塩酸エタノール溶液 (10 ml) を加えた後、減圧濃縮し白色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (1.36 g, 3.12 mmol, 97%) を白色粉末として得た。

【0415】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.38-1.52 (1H, m), 1.70-1.92 (2H, m), 2.73 (1H, brd,  $J=14.2$  Hz), 2.86-3.00 (1H, m), 3.05 (1H, td,  $J=12.9$ , 3.1 Hz), 3.13 (1H, td,  $J=13.1$ , 3.1 Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.48 (1H, dm,  $J=13.0$  Hz), 4.72 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.82-6.98 (1H, m), 7.04-7.12 (1H, m), 7.40-7.55 (1H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

mp: 184-190℃.

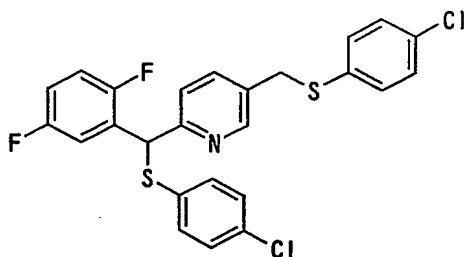
元素分析:  $C_{18}H_{18}ClF_2NO_2S \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$ : 理論値: C, 49.61; H, 4.74; Cl, 16.27; F, 8.72; N, 3.21; S, 7.36. 実測値: C, 49.57; H, 4.75; Cl, 15.79; F, 9.16; N, 3.34; S, 7.25.

【0416】

実施例 39: 2-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-[(4-クロロフェニルチオ)メチル]ピリジン

【0417】

【化 83】



【0418】

水素化ホウ素ナトリウム (33 mg, 0.88 mmol) のエタノール (15 ml) 懸濁液を -78℃ に冷却し、攪拌しながら徐々に参考例 21 で得た [6-(2,5-ジフルオロフェニルカルボニル)ピリジン-3-イル]メチル=アセタート (510 mg, 1.75 mmol) のエタノール溶液 (10 ml) を加えた。30 分間攪拌した後に、塩化アンモニウム水溶液を加えて室温まで放置した。これを酢酸エチル (100 ml) で抽出し、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮した。残渣を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、氷冷下にトリエチルアミン (270  $\mu$ l)、メタンスルホン酸クロリド (270  $\mu$ l) を加えた。これを室温で 3 日間攪拌した。水を加えた後に酢酸エチル (60 ml) で抽出し、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮した。この残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (25 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (751 mg, 5.3 mmol) と炭酸カリウム (718 mg, 5.2

mmol) を窒素雰囲気下加えて 60℃ で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (80 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) に付し、標記化合物 (237 mg, 27%) を白色固体として得た。

## 【0419】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.90 (2H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.16 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.19 (4H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, m), 7.49 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, br).

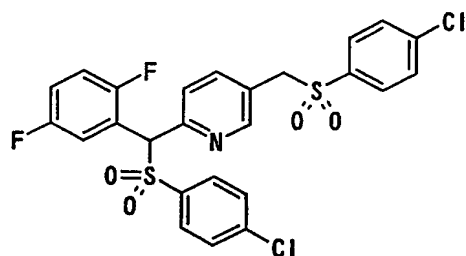
mp: 87–88℃.

## 【0420】

実施例 40: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-[(4-クロロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン

## 【0421】

## 【化 84】



## 【0422】

2-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-[(4-クロロフェニルチオ)メチル]ピリジン (75 mg, 0.15 mmol) のメタノール (6.0 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30%過酸化水素水 (3 ml) を加えて、22 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、これを水、チオ硫酸ナトリウム水溶



液、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に減圧下溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（2% MeOH / CHCl<sub>3</sub>）で精製して標記化合物（70 mg, 62%）を無色針状晶として得た。

## 【0423】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.29 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.90–7.08 (2H, m), 7.39 (2H, dd, J = 1.6, 6.8 Hz), 7.45 (2H, dd, J = 1.6, 6.8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 2.4, 8.0 Hz), 7.91 (1H, m), 8.23 (1H, s).

mp: 186–187°C.

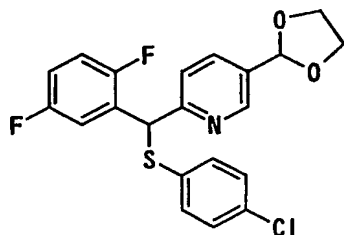
元素分析: C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 理論値: C, 52.82; H, 3.01; N, 2.46; S, 11.28; Cl, 12.47; F, 6.68. 実測値: C, 52.88; H, 3.10; N, 2.63; S, 11.38; Cl, 12.40; F, 6.83.

## 【0424】

実施例41: 2-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

## 【0425】

【化85】



## 【0426】

窒素雰囲気下、参考例22で得た2-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン（1.52 g, 5.2 mmol）の塩化メチレン溶液（30 ml）に氷冷下にトリエチル

アミン (1.08 ml, 7.8 mmol)、メタンスルホニルクロリド (0.52 ml, 6.8 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後に、エーテルで抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶液を減圧下濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、クロロベンゼンチオール (901 mg, 6.2 mmol)、炭酸カリウム (1.08 g, 7.8 mmol) を加えて60℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、エーテルで希釈して溶液を水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製して標記化合物 (1.56 g, 71%) を無色針状晶として得た。

## 【0427】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.0–4.15 (4H, m), 5.84 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.85–6.96 (2H, m), 7.19 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.43 (1H, m), 7.77 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

mp: 70–73℃.

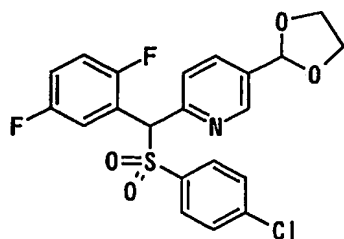
MS m/z: 420 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0428】

実施例 42: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

## 【0429】

## 【化86】



## 【0430】

2-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(1.54g, 3.67 mmol)のメタノール(30ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(150mg)を加え、30%過酸化水素水(15ml)を加えて、24時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をエタノールから結晶化して、標記化合物(1.22g, 74%)を無色針状晶として得た。

## 【0431】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.02-4.10 (4H, m), 5.85 (1H, s), 5.97 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, m), 8.67 (1H, br-s).

mp: 167-168°C.

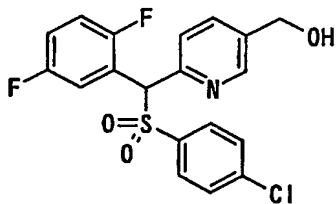
FAB-MS: 452.0544 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$ として、計算値: 452.0535).

## 【0432】

実施例43: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン

## 【0433】

## 【化87】



## 【0434】

2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(295mg, 0.54mmol)の1,4-ジオキサン溶液(30ml)に1規定塩酸(30ml)を加えて室温で18時間攪拌した。溶液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。

残渣をエタノール(10ml)に溶解して氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(10mg, 0.27mmol)を加えて1時間攪拌した。水を加え、混合液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム)で精製して標記化合物(205mg, 93%)を針状晶として得た。

#### 【0435】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.74 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, m), 8.58 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

mp: 151-152°C.

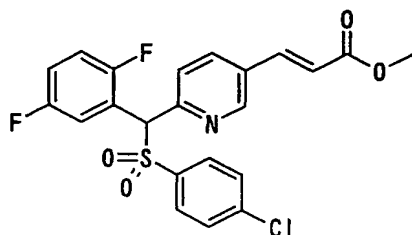
FAB-MS: 410.0444 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$ として、計算値: 410.0429).

#### 【0436】

実施例44: 3-[(6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル

#### 【0437】

## 【化 88】



## 【0438】

実施例 42 で得た 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン (212 mg, 0.47 mmol) の 1,4-ジオキサン溶液 (10 ml) に 1 規定塩酸 (10 ml) を加えて室温で 19 時間攪拌した。溶液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。

残渣をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解して窒素雰囲気下、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル (188 mg, 0.56 mmol) を加えて 17 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製して標記化合物 (187 mg, 86%) を針状晶として得た。

## 【0439】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.80 (3H, s), 5.94 (1H, s), 6.50 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, m), 8.70 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).  
mp: 145-146°C.

MS  $m/z$ : 464 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

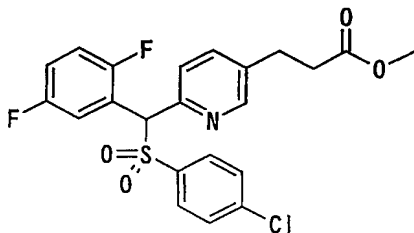
## 【0440】

実施例 45: 3-[(6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフ

ルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] プロピオン酸メチル

【0441】

【化89】



【0442】

3-[6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] アクリル酸メチル (160 mg, 0.34 mmol) をエタノール (15 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (30 mg) を加えて1気圧の水素雰囲気下で24時間激しく攪拌した。反応液をろ過した後に、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製して標記化合物 (94 mg, 58%) を針状晶として得た。

【0443】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.63 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.95 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.65 (3H, s), 5.89 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.36 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.55 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.45 (1H, d,  $J=1.6$  Hz) .

mp: 121-123°C.

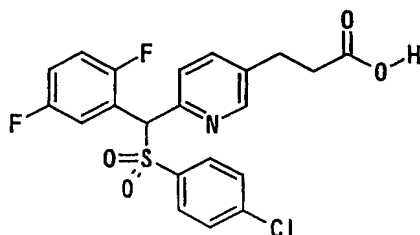
MS m/z: 466 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ) .

【0444】

実施例46: 3-[6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] プロピオン酸

【0445】

## 【化90】



## 【0446】

3- [6- [(4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] プロピオン酸メチル (92 mg, 0.20 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、水酸化リチウム (23 mg, 0.5 mmol) の水溶液 (3 ml) を加えて2時間攪拌した。反応液に10%硫酸水素ナトリウムを加えた後に、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをエタノールより結晶化して標記化合物 (67 mg, 75%) を針状晶として得た。

## 【0447】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.69 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.96 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 5.92 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.36 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.56 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.47 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

mp: 158-160°C.

MS  $m/z$ : 452 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$ : 理論値: C, 55.82; H, 3.57; N, 3.10; S, 7.10; Cl, 7.85; F, 8.41. 実測値: C, 55.70; H, 3.75; N, 3.19; S, 7.12; Cl, 8.64; F, 8.11.

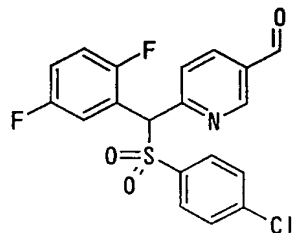
## 【0448】

実施例 47: 「6- [(4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオ

ロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルバルデヒド

【0449】

【化91】



【0450】

実施例42で得た2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(602mg, 1.3mmol)の1,4-ジオキサン溶液(30ml)に1規定塩酸(30ml)を加えて室温で18時間攪拌した。溶液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して標記化合物(530mg, 98%)を針状晶として得た。

【0451】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.01 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, m), 8.20 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 9.05 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 10.12 (1H, s).

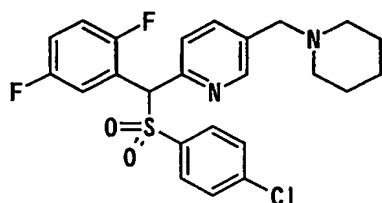
【0452】

実施例48: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン

【0453】



## 【化92】



## 【0454】

[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド(82mg, 0.2mmol)とピペリジン(40 $\mu$ l, 0.4mmol)の塩化メチレン溶液(5ml)に室温で酢酸(23 $\mu$ l, 0.4mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(85mg, 0.4mmol)を加えて、3時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止した後に、酢酸エチル(80ml)で希釈した。有機層を分取して、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、エタノールから結晶化し標記化合物(89mg, 93%)を得た。

## 【0455】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.5-1.6(6H, m), 2.3-2.4(4H, m), 3.45(2H, s), 5.91(1H, s), 6.90(1H, m), 6.98(1H, m), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.52(2H, d, J=8.4Hz), 7.53(1H, m), 7.7(1H, br), 8.02(1H, m), 8.49(1H, d, J=2.4Hz).

mp: 113-114 $^{\circ}$ C.

MSm/z: 477(M<sup>+</sup>+H).

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 理論値: C, 60.44; H, 4.86; N, 5.87; S, 6.72; Cl, 7.43; F, 7.97. 実測値: C, 59.87; H, 4.81; N, 5.83; S, 6.87; Cl, 7.55;

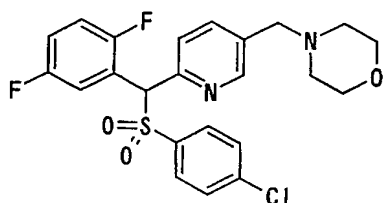
F, 8.02.

## 【0456】

実施例 49: 4-「[6-「(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル」ピリジン-3-イル]メチル」モルホリン

## 【0457】

【化93】



## 【0458】

実施例 47 で得た [6-「(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル」ピリジン-3-イル]カルバルデヒド (82 mg, 0.2 mmol) とモルホリン (35  $\mu$ l, 0.4 mmol) の塩化メチレン溶液 (5 ml) に室温で酢酸 (23  $\mu$ l, 0.4 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (85 mg, 0.4 mmol) を加えて、3 時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止した後に、酢酸エチル (80 ml) で希釈した。有機層を分取して、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、エタノールから結晶化し標記化合物 (90 mg, 94%) を得た。

## 【0459】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.4 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.6 (4H, m), 5.92 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.36 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.71 (1H, br-d,  $J=8.0$  Hz), 8.02 (1H, m), 8.53 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

mp: 120-121°C.

MSm/z: 479 ( $M^+ + H$ ).

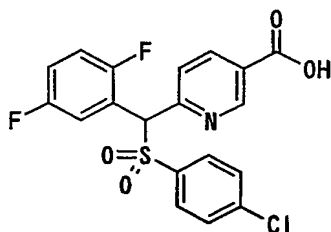
元素分析:  $C_{22}H_{21}ClF_2N_2O_3S$ : 理論値: C, 57.68; H, 4.42; N, 5.85; S, 6.70; Cl, 7.40; F, 7.93. 実測値: C, 57.41; H, 4.43; N, 5.90; S, 6.82; Cl, 7.52; F, 7.91.

【0460】

実施例 50: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸

【0461】

【化 94】



【0462】

実施例 47 で得た [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルバルデヒド (110 mg, 0.27 mmol) の t-ブタノール溶液 (3.0 ml) に 2-メチル-2-ブテン (143  $\mu$ l, 1.35 mmol) を加えた。この懸濁液にリン酸二水素ナトリウム (32.4 mg, 0.27 mmol) の水溶液 (0.6 ml) を加え、さらに亜塩素酸ナトリウム (98 mg, 1.08 mmol) を加えて、2 時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) と酢酸 (1 ml) を加えて、これを酢酸エチル (100 ml) にて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後に、溶液を減圧下留去した。得られた残渣をエタノールから結晶化して、標記化合物 (71 mg, 62%) を無色針状晶として得た。

【0463】

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.03 (1H, s), 6.96

(1H, m), 7.03 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.97 (1H, m), 8.35 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz), 9.20 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

mp:  $>230^{\circ}\text{C}$ .

MS m/z: 424 ( $M^+ + H$ ).

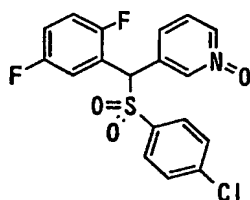
元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$ : 理論値: C, 53.84; H, 2.85; N, 3.30; S, 7.57; Cl, 8.37; F, 8.97. 実測値: C, 53.47; H, 2.81; N, 3.46; S, 7.65; Cl, 8.49; F, 9.00.

#### 【0464】

実施例 51: 3-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-N-オキシド

#### 【0465】

#### 【化95】



#### 【0466】

実施例 19 で得た 3-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (162 mg, 0.427 mmol) の塩化メチレン (15 ml) に、3-クロロ過安息香酸 (81 mg, 0.47 mmol) を加えて 24 時間攪拌した。反応液をエーテル (60 ml) で希釈した後に、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、ろ過、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し標記化合物 (68 mg, 40%) を得た。これをエタノールから結晶化して無色針状晶として得た。

## 【0467】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.58 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.29 (1H, dd,  $J=6.6, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, m), 8.10 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, s).

mp: 183–184°C.

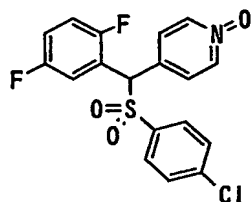
元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$ : 理論値: C, 54.62; H, 3.06; N, 3.54; S, 8.10; Cl, 8.96; F, 9.60. 実測値: C, 54.19; H, 2.99; N, 3.67; S, 8.27; Cl, 8.92; F, 9.53.

## 【0468】

実施例52: 4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-N-オキシド

## 【0469】

## 【化96】



## 【0470】

実施例20で得た4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (221mg, 0.58mmol) の塩化メチレン (20ml) に、3-クロロ過安息香酸 (100mg, 0.58mmol) を加えて20時間攪拌した。反応液をエーテル (60ml) で希釈した後に、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、ろ過、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し標記化合物 (183mg, 80%) を得た。これをエタノールから結晶化

して無色針状晶として得た。

【0471】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.62 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, m), 8.17 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

mp: 211–212°C.

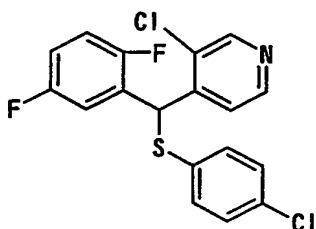
元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$ : 理論値: C, 54.62; H, 3.06; N, 3.54; S, 8.10; Cl, 8.96; F, 9.60. 実測値: C, 54.19; H, 2.92; N, 3.65; S, 8.26; Cl, 8.99; F, 9.61.

【0472】

実施例 53: 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

【0473】

【化97】



【0474】

参考例 23 で得た 3-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン (511mg, 2.0mmol) を塩化チオニル (3.0ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (375mg, 2.6mmol) と炭酸カリウム (414mg, 3mmol) を窒素雰囲気下加えて 60°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後

に、ジエチルエーテル (60 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1) に付し、標記化合物 (196 mg, 26%) を固体として得た。

## 【0475】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.07 (1H, s), 6.95–7.08 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, s).

mp: 70–72°C.

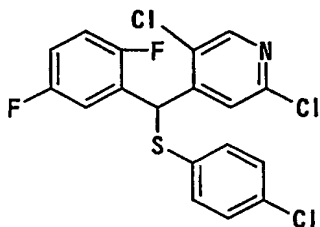
MS  $m/z$ : 382 ( $M^{++1}$ ).

## 【0476】

実施例54: 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

## 【0477】

## 【化98】



## 【0478】

参考例24で得た2, 5-ジクロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン (580 mg, 2.0 mmol) を塩化チオニル (3.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (375 mg, 2.6 mmol) と炭酸カリウム (414 mg, 3 mmol)

）を窒素雰囲気下加えて 50℃ で 17 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (60 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:エーテル=10:1) に付し、標記化合物 (484 mg, 58%) を固体として得た。

## 【0479】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.96 (1H, s), 6.95–7.04 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.54 (1H, s), 8.33 (1H, s).

mp: 128–129℃.

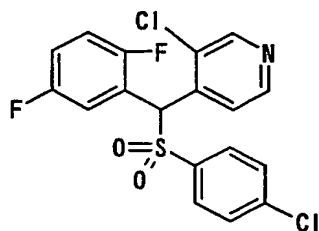
MS  $m/z$ : 416 ( $M^++1$ ).

## 【0480】

実施例 55: 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

## 【0481】

## 【化99】



## 【0482】

実施例 53 で得た 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (122 mg, 0.32 mmol) のメタノール (12 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60 mg) を加え、30%過酸化水素水 (6 ml) を加えて、24 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をエタノールから結晶化して、標記化合物 (103 mg, 78%)



) を無色針状晶として得た。

【0483】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.23 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, m), 7.59 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, s), 8.60 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

mp: 160–161°C.

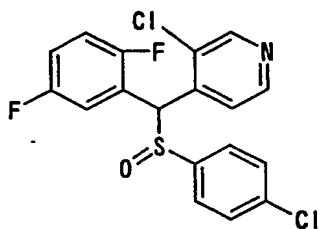
元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ : 理論値: C, 52.19; H, 2.68; N, 3.38; S, 7.74; Cl, 17.12; F, 9.17. 実測値: C, 52.17; H, 2.69; N, 3.44; S, 7.96; Cl, 17.12; F, 9.00.

【0484】

実施例 56: 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルフィニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

【0485】

【化100】



【0486】

実施例 53 で得た 3-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (75mg, 0.20mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (33mg, 0.20mmol) を加え、氷冷下 3 時間攪拌した。エーテル (80ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) により精製して、標

記化合物 (48 mg, 60%) をジアステレオマー混合物 (1:1) として得た。

【0487】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.53 (1/2 H, s), 5.66 (1/2 H, s), 6.83 (1/2 H, s), 6.95–7.08 (3/2 H, m), 7.23 (1/2 H, m), 7.25 (1 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.26 (1 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.34 (1 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.36 (1 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.37 (1/2 H, m), 7.76 (1/2 H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.98 (1/2 H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.47 (1/2 H, s), 8.56 (1/2 H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.60 (1/2 H, s), 8.61 (1/2 H, d,  $J=5.2$  Hz)。

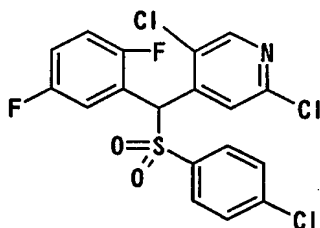
FAB-MS: 397.9992 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NOS}$  として、計算値: 397.9985)。

【0488】

実施例57: 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン0.5水和物

【0489】

【化101】



【0490】

実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (60 mg, 0.14 mmol) の塩化メチレン (3.0 ml) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (62 mg, 0.36 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。エーテル (80 ml) で希釈

した後に、溶液を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）により精製して、ヘキサンから結晶化して標記化合物（55mg，88%）を得た。

## 【0491】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.15 (1H, s), 6.93 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, m), 7.59 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.33 (1H, s).

mp: 147–148°C.

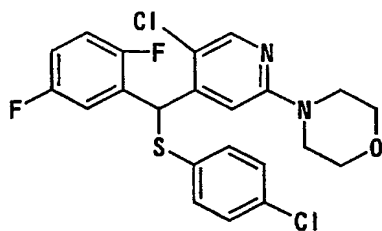
元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ , 0.5  $\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 47.23; H, 2.42; N, 3.06; S, 7.01; Cl, 23.24; F, 8.30. 実測値: C, 47.25; H, 2.24; N, 3.21; S, 7.19; Cl, 23.25; F, 8.32.

## 【0492】

実施例58: 4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン

## 【0493】

## 【化102】



## 【0494】

実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(100mg, 0.24mmol)とモルホリン(200 $\mu$ l)の1,4-ジオキサン(1.0ml)溶液を窒素雰囲気下100°Cで2日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(40ml

)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）により精製して、標記化合物（100mg，89%）を油状物質として得た。

## 【0495】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.48 (4H, m), 3.82 (4H, m), 6.00 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.94–7.04 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, s).

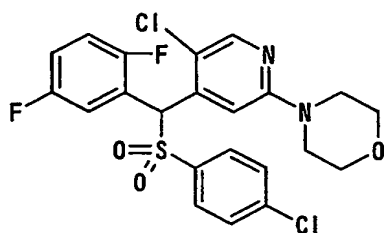
$\text{MS m/z}$ : 467 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0496】

実施例 59: 4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン

## 【0497】

## 【化103】



## 【0498】

4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン (90mg, 0.19mmol) のメタノール (12ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (60mg) を加え、30%過酸化水素水 (6ml) を加えて、8時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）に付し、エタノールから結晶化して、標記化合物 (80mg, 83%) を無色針状晶として得た。

## 【0499】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.54 (4H, m), 3.84 (4H, m), 6.12 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, s), 7.46 (1H, m), 7.58 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, s).

mp: 180-181°C.

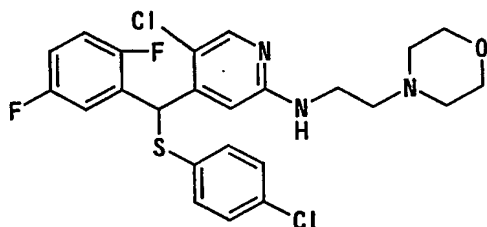
元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 52.92; H, 3.63; N, 5.61; S, 6.42; Cl, 14.20; F, 7.61. 実測値: C, 52.68; H, 3.56; N, 5.69; S, 6.70; Cl, 14.32; F, 7.97.

## 【0500】

実施例 60: 4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)- (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] アミノエチル] モルホリン

## 【0501】

## 【化104】



## 【0502】

実施例 54 で得た 2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)- (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン (100mg, 0.24mmol) と 4-モルホリンエチルアミン (200 $\mu$ l) の 1,4-ジオキサン (1.0ml) 溶液を窒素雰囲気下 100°C で 2 日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル (40ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ

ー (3%メタノール/クロロホルム) により精製して、標記化合物 (12mg, 10%) を油状物質として得た。

【0503】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (4H, m), 2.54 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.27 (2H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.67 (4H, m), 5.12 (br, 1H), 5.90 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.86-7.0 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, s).

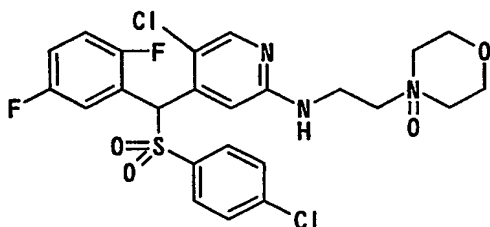
$\text{MSm/z}$ : 510 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0504】

実施例 61: 4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン-N-オキシド

【0505】

【化105】



【0506】

4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン (11mg, 0.032mmol) のメタノール (12ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (10mg) を加え、30%過酸化水素水 (1ml) を加えて、8時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (3%メタノール、3% t-ブチルアミン/クロロホルム溶液) により精製し

、標記化合物 (5.0 mg, 42%) を得た。

【0507】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.2–3.4 (4H, m), 3.54 (2H, m), 3.81 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.44 (2H, m), 6.09 (1H, s), 6.88 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.40 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, s).

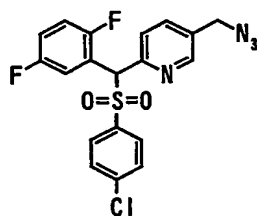
FAB-MS: 558.0837 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  として、計算値: 558.0833).

【0508】

実施例 62: 5-アジドメチル-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

【0509】

【化106】



【0510】

実施例 43 で得た 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン (471 mg, 1.15 mmol) を四塩化炭素 (4 ml) と N,N-ジメチルホルムアミド (16 ml) の混合液に溶解し、アジ化ナトリウム (112 mg, 1.72 mmol)、トリフェニルホスフィン (451 mg, 1.72 mmol) を加え 90℃ にて 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、

ヘキサン：酢酸エチル＝3：1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（244mg, 0.561mmol, 49%）を無色無定形物質として得た。

【0511】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.42 (2H, s), 5.96 (1H, s), 6.94 (1H, m), 6.99–7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.1, 2.0\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, m), 8.57 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ )

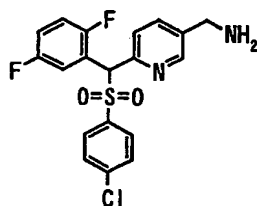
$\text{MS m/z}$ : 435 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0512】

実施例63: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン

【0513】

【化107】



【0514】

アルゴン雰囲気下、5-アジドメチル-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(77mg, 0.177mmol)、パラジウム炭素(14mg)、及び酢酸エチル(2ml)をエタノール(10ml)に加えた後、1気圧の水素雰囲気下で50分間攪拌した。反応混合液をろ過した後に、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール＝10：1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(28mg, 0.0685mmol, 39%)を白色粉末として得た。



## 【0515】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.84 (2H, brs), 3.92 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.03–6.98 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, m), 8.57 (1H, s)

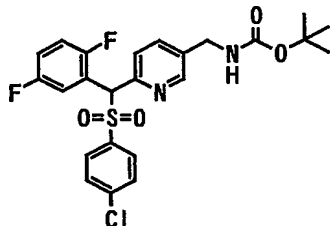
$\text{MS m/z}$ : 409 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0516】

実施例 64: 「[6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチル」カルバミン酸 tert-ブチル

## 【0517】

## 【化108】



## 【0518】

実施例 62 で得た 5-アジドメチル-2-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン (230 mg, 0.529 mmol) 及びパラジウム炭素 (46 mg) を、酢酸エチル (15 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合液に加えた後、1 気圧の水素雰囲気下で 45 分間攪拌した。反応混合物をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (5 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (70  $\mu\text{l}$ , 0.499 mmol)、ジ-tert-ブチルカルボナート (174 mg, 0.996 mmol) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸

エチル=4:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (78mg, 0.153mmol, 37%) を無色無定形物質として得た。

【0519】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 4.34 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.91 (1H, brs), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.98–7.04 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=7.8, 2.2\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, m), 8.53 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

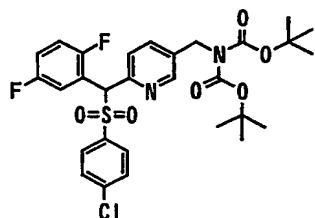
$\text{MSm/z}$ : 509 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0520】

実施例 65: 「「6-「(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル」ピリジン-3-イル」メチル」-N-(tert-ブトキシカルボニル) カルバミン酸 tert-ブチル

【0521】

【化109】



【0522】

窒素雰囲気下、実施例 43 で得た 2-「(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル」-5-(ヒドロキシメチル) ピリジン (178mg, 0.435mmol)、ジ-tert-ブチルイミノジカルボキシレート (142mg, 0.653mmol)、トリフェニルホスフィン (171mg, 0.653mmol) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (128 $\mu$ l, 0.653mmol) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を水

および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（78 mg, 0.128 mmol, 32%）を無色油状物質として得た。

## 【0523】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (18H, s), 4.78 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.93 (1H, td,  $J=9.0$ , 4.4 Hz), 6.98–7.04 (1H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J=8.1$ , 2.4 Hz), 7.96–8.00 (1H, m), 8.57 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

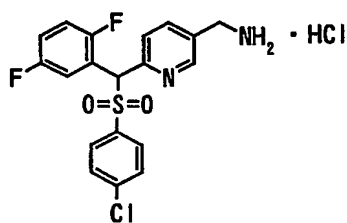
MS  $m/z$ : 609 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0524】

実施例 66: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン塩酸塩

## 【0525】

## 【化110】



## 【0526】

[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)カルバミン酸 tert-ブチル (70 mg, 0.115 mmol) のエタノール (2 ml) 溶液に濃塩酸 (2 ml) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノールを加え減圧濃縮して、標記化合

物 (51mg, 0.115mmol, 100%) を白色粉末として得た。

【0527】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 4.18 (2H, s), 6.22 (1H, s), 7.03 (1H, td,  $J=9.3, 4.4\text{Hz}$ ), 7.11–7.17 (1H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=8.3, 2.2\text{Hz}$ ), 8.05–8.09 (1H, m), 8.71 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

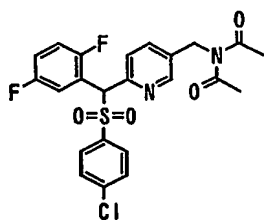
元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ : 理論値: C, 51.25; H, 3.62; Cl, 15.92; F, 8.53; N, 6.29. 実測値: C, 51.11; H, 3.57; Cl, 15.50; F, 8.39; N, 5.83.

【0528】

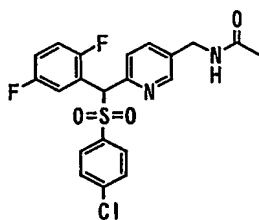
実施例67: N-アセチル-N-[ [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチル] アセトアミド (化合物A) 及び N-[ [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチル] アセトアミド (化合物B)

【0529】

【化111】



化合物A



化合物B

【0530】

実施例63で得た [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (40mg, 0.0978mmol) のジクロロメタン (3ml) 溶液に、N-メチルモルホリン

(26  $\mu$ l, 0.234 mmol)、アセチルクロリド (16  $\mu$ l, 0.234 mmol) を氷冷下に加え、室温にて16時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：3溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物A（低極性化合物）（15 mg, 0.0304 mmol, 40%）を白色粉末として、標記化合物B（高極性化合物）（12 mg, 0.0266 mmol, 27%）を白色粉末として得た。

## 【0531】

化合物A

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43 (6H, s), 4.96 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.98–7.03 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.54–7.61 (2H, m), 7.55 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, m), 8.51 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ).

mp: 60–64°C

MS  $m/z$ : 493 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0532】

化合物B

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03 and 2.04 (3H, rotamers), 4.42–4.50 (2H, m), 5.89 (1H, br s), 5.93 (1H, s), 6.92 (1H, td,  $J=9.1, 4.4\text{ Hz}$ ), 6.97–7.02 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.98–8.03 (1H, m), 8.54 (1H, s).

mp: 177–178°C

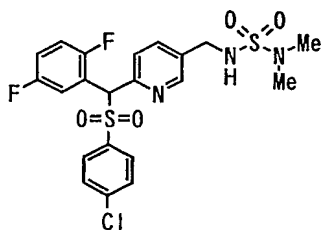
MS  $m/z$ : 451 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0533】

実施例 68: N-[ [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチル] -N', N'-ジメチルスルファミド

【0534】

【化112】



【0535】

実施例 66 で得た [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン塩酸塩 (60 mg, 0.135 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、N-メチルモルホリン (180  $\mu$ l, 1.62 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (10 mg, 0.0819 mmol) および N,N-ジメチルスルファモイルクロリド (66  $\mu$ l, 0.609 mmol) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、次いで有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (48 mg, 0.0930 mmol, 70%) を白色粉末として得た。

【0536】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.76 (6H, s), 4.29 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 4.43 (1H, t,  $J=6.4$  Hz), 5.94 (1H, s), 6.92 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J=8.$

1, 2. 5 Hz), 8. 02 (1H, m), 8. 61 (1H, d, J=2. 5 Hz).

mp: 177-178 (C).

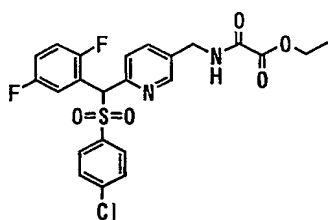
MS m/z: 516 (M<sup>+</sup>+H).

# 【0537】

実施例 69: 2-[ [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミノ] -2-オキシ酢酸エチル

# 【0538】

## 【化113】



# 【0539】

実施例 63 で得た [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (30 mg, 0. 0734 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 溶液に、N-メチルモルホリン (10  $\mu$ l, 0. 0881 mmol) およびクロログリオキシル酸エチル (9  $\mu$ l, 0. 0807 mmol) を氷冷下に加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、次いで有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (28 mg, 0. 0550 mmol, 76%) を白色粉末として得た。

# 【0540】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 39 (3H, t, J=7. 1

H z), 4.37 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.55 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.94 (1H, s), 6.89-6.94 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.53 (1H, br s), 7.62 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.58 (1H, s).

mp: 193-194°C.

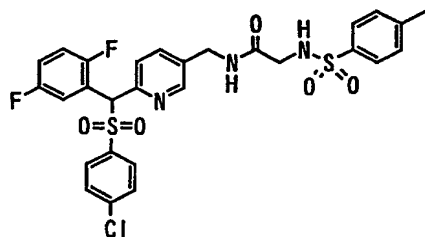
MS m/z: 509 (M<sup>+</sup>+H).

#### 【0541】

実施例70: N-[「6-[「(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル」ピリジン-3-イル]メチル」-2-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)アセトアミド]

#### 【0542】

#### 【化114】



#### 【0543】

実施例66で得た[6-[「(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル」ピリジン-3-イル]メチルアミン塩酸塩(40mg, 0.0898mmol)のジクロロメタン(6ml)溶液に、トリエチルアミン(45μl, 0.324mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(5mg, 0.0449mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(21mg, 0.108mmol)およびN-ポートシルグリシン(25mg, 0.108mmol)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧



濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝2：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（41 mg, 0.0661 mmol, 73%）を白色粉末として得た。

## 【0544】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 3.59 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 4.44 (2H, dd,  $J=6.1, 2.8$  Hz), 5.42 (1H, t,  $J=6.1$  Hz), 5.95 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.96–7.03 (2H, m), 7.33 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J=8.1, 2.4$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.01 (1H, m), 8.49 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

mp: 217–218°C.

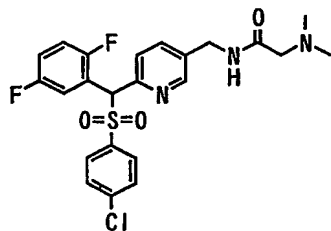
MS  $m/z$ : 620 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0545】

実施例 71: N-[ [6- [ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチル] -2-ジメチルアミノアセトアミド

## 【0546】

## 【化115】



## 【0547】

実施例 63 で得た [6- [ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (30 mg, 0.0734 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (1

2  $\mu$ l, 0.0881 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (5 mg, 0.0367 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (17 mg, 0.0881 mmol) およびN、N-ジメチルグリシン (9 mg, 0.0881 mmol) を加え、室温にて14時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：4 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (21 mg, 0.0425 mmol, 58%) を白色粉末として得た。

【0548】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30 (6H, s), 3.01 (2H, s), 4.50 (2H, d,  $J=6.1$  Hz), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.62 (1H, br s), 7.69 (1H, dd,  $J=8.1, 2.4$  Hz), 8.02 (1H, m), 8.56 (1H, d,  $J=2.4$  Hz) .

mp: 177-179°C.

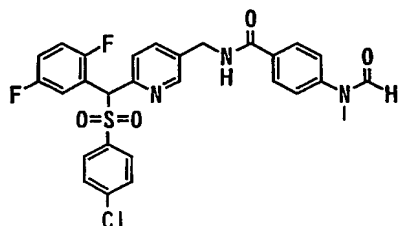
MSm/z: 494 ( $\text{M}^++\text{H}$ ) .

【0549】

実施例72: N-[「6-[「4-クロロフェニルスルホニル」(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-4-(ホルミルメチルアミノ)ベンズアミド

【0550】

## 【化116】



## 【0551】

実施例63で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン(50mg, 0.122mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、トリエチルアミン(21 $\mu$ l, 0.147mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(7mg, 0.0610mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(28mg, 0.147mmol)およびN-ホルミル-4-(メチルアミノ)安息香酸(26mg, 0.147mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=3：7溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(60mg, 0.105mmol, 87%)を無色無定形物質として得た。

## 【0552】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.35 (3H, s), 4.67-4.71 (2H, m), 5.94 (1H, s), 6.53 (1H, brs), 6.90 (1H, m), 6.97-7.03 (1H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

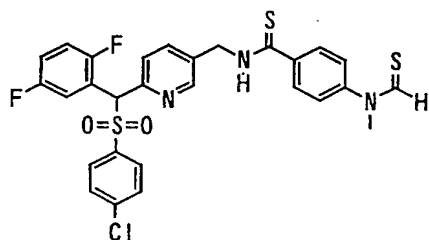
MS  $m/z$ : 570 ( $M^+ + H$ ).

【0553】

実施例 73: N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチル] -4-(メチルチオホルミルアミノ) チオベンズアミド

【0554】

【化117】



【0555】

アルゴン雰囲気下、N-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチル] -4-(ホルミルメチルアミノ) ベンズアミド (46 mg, 0.0807 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液にローソン試薬 (69 mg, 0.169 mmol) を加えた後、12時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (40 mg, 0.0664 mmol, 83%) を黄色無定形物質として得た。

【0556】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.72 (3H, s), 5.08 (2H, d,  $J=4.4$  Hz), 5.92 (1H, s), 6.89 (1H, td,  $J=9.0, 4.4$  Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.02-8.06 (1H, m), 8.20 (1H, br s), 8.62 (1H

, s), 9.70 (1H, s).

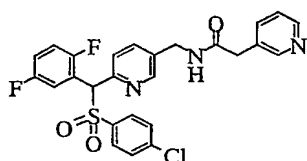
MS m/z: 602 (M<sup>+</sup>+H).

【0557】

実施例74: N-[ [6- [ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチル] -2-(ピリジン-3-イル) アセトアミド

【0558】

【化118】



【0559】

実施例63で得た [6- [ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (30 mg, 0.073 mmol)、3-ピリジル酢酸塩酸塩 (16 mg, 0.092 mmol)、4-(ジメチルアミノ) ピリジン (5 mg, 0.04 mmol)、及びトリエチルアミン (0.025 ml, 0.18 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、室温にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (17 mg, 0.089 mmol) を加えた。室温にて14時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水 (0.1 ml) を加えた。反応混合物を減圧濃縮して得た残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をエーテルにて洗浄し、標記化合物 (35 mg, 0.066 mmol, 90%) を白色粉末として得た。

【0560】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.59 (2H, s), 4.45 (2H, dd, J=5.9, 1.5 Hz), 5.92 (1H, s), 5.96-6.10 (1H, m), 6.86-6.98 (1H, m), 6.99-7.05

(1H, m), 7.24-7.35 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.55-7.60 (3H, m), 7.60-7.71 (2H, m), 7.96-8.06 (1H, m), 8.50 (2H, d,  $J=1.6$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J=4.8, 1.6$  Hz).

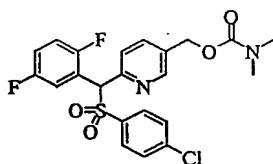
MS  $m/z$ : 528 ( $M^++H$ ).

### 【0561】

実施例 75: 「6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチルピリジン-3-イル」 メチル=ジメチルカルバマート

### 【0562】

【化119】



### 【0563】

実施例 43 で得た 2-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] -5-(ヒドロキシルメチル) ピリジン (20 mg, 0.049 mmol) のジクロロメタン (0.3 ml) 溶液に、0℃にて N-メチルモルホリン (0.011 ml, 0.10 mmol)、次いでクロロギ酸 p-ニトロフェニル (15 mg, 0.074 mmol) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。さらに反応混合物に 0℃にて N-メチルモルホリン (0.033 ml, 0.30 mmol)、次いでクロロギ酸 p-ニトロフェニル (15 mg, 0.074 mmol) を追加し、室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物に 0℃にて ジメチルアミン塩酸塩 (20 mg, 0.25 mmol) を加え、室温にて 13 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=7:3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (13 mg, 0.027 mmol, 55%) を白色固体として得た。

## 【0564】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.94 (6H, s), 5.14 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.87–7.07 (2H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.99–8.07 (1H, m), 8.63 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

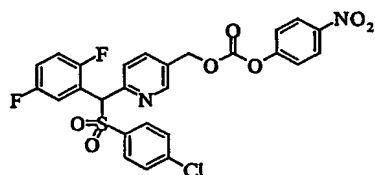
MS  $m/z$ : 481 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0565】

実施例 76: 「6-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル」メチル=4-ニトロフェニル=カルボナート

## 【0566】

## 【化120】



## 【0567】

実施例 43 で得た 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-(ヒドロキシルメチル)ピリジン (41 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン (0.5 ml) 溶液に、0℃にて N-メチルモルホリン (0.033 ml, 0.30 mmol)、次いでクロロギ酸 4-ニトロフェニル (40 mg, 0.20 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を水にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=4：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (52 mg, 0.090 mmol, 90%) を白色固体として得た。

## 【0568】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.33 (2H, s), 5.97 (1H, s), 6.87-6.95 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, dd,  $J=7.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.97-8.05 (1H, m), 8.29 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

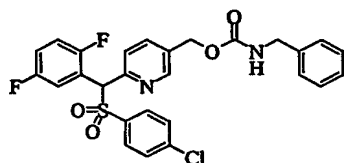
MS  $m/z$ : 575 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0569】

実施例77: [6-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル=ベンジルカルバマート

## 【0570】

## 【化121】



## 【0571】

[6-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチルピリジン-3-イル]メチル=4-ニトロフェニル=カルボナート (51mg, 0.089mmol) のジクロロメタン (1ml) 溶液に、0℃にてN-メチルモルホリン (0.020ml, 0.18mmol)、次いでベンジルアミン (0.012ml, 0.11mmol) を加え、室温にて20時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (33mg, 0.060mmol, 68%) を白色固体として得た。



。

## 【0572】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.38 (2H, brd,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 5.06 (1H, brs), 5.16 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.87-7.04 (2H, m), 7.22-7.38 (5H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.96-8.03 (1H, m), 8.61 (1H, s).

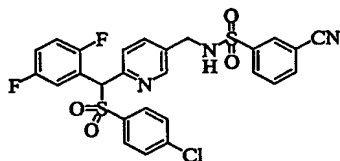
MS  $m/z$ : 543 ( $M^++H$ ).

## 【0573】

実施例78: N-[ [6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチル] -3-シアノベンゼンスルホンアミド

## 【0574】

## 【化122】



## 【0575】

実施例63で得た [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (28mg, 0.068mmol) のジクロロメタン (0.5ml) 溶液に、0℃にてN-メチルモルホリン (0.015ml, 0.14mmol)、次いで3-シアノベンゼンスルホニル=クロリド (22mg, 0.10mmol) を加え、室温にて6時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=7:3溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (23

mg, 0.040 mmol, 59%) を白色固体として得た。

【0576】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.26 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 5.08 (1H, t,  $J=6.4$  Hz), 5.91 (1H, s), 6.86–7.06 (2H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.57–7.70 (3H, m), 7.81 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.94–8.05 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.46 (1H, s).

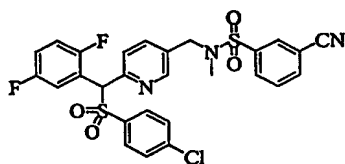
MS  $m/z$ : 574 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

【0577】

実施例 79: N-[ [6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチルピリジン-3-イル] メチル] -3-シアノ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

【0578】

【化123】



【0579】

N-[ [6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチルピリジン-3-イル] メチル] -3-シアノベンゼンスルホンアミド (21 mg, 0.037 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液に、0℃にてメタノール (0.003 ml, 0.073 mmol)、トリフェニルホスフィン (19 mg, 0.073 mmol)、次いでアゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.014 ml, 0.073 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=2：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (13 mg, 0.021 mmol, 58%) を白色固体とし

て得た。

【0580】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.70 (3H, s), 4.25 (2H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 5.95 (1H, s), 6.87–7.05 (2H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.99–8.09 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.53 (1H, t,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

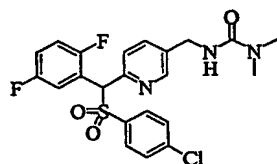
MS  $m/z$ : 588 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0581】

実施例 80: 3-[ [6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]-1,1-ジメチル尿素

【0582】

【化124】



【0583】

実施例 63 で得た [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]メチルアミン (31mg, 0.076mmol) のジクロロメタン (1ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.032ml, 0.23mmol)、次いでN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.014ml, 0.15mmol) を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物に0℃にてトリエチルアミン (0.032ml, 0.23mmol)、次いでN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.014ml, 0.15mmol) を追加し、室温にて29時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮

した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (18 mg, 0.036 mmol, 48%) を白色固体として得た。

## 【0584】

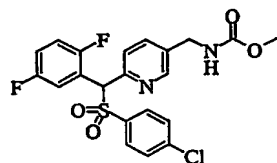
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.93 (6H, s), 4.44 (2H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 4.76 (1H, t,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 5.93 (1H, s), 6.85–7.04 (2H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.98–8.06 (1H, m), 8.57 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).  
 $\text{MS m/z}$ : 480 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0585】

実施例 81: 「6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチルピリジン-3-イル」 メチルカルバミン酸メチル

## 【0586】

## 【化125】



## 【0587】

実施例 80 と同様の方法により、実施例 63 で得た [6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (34 mg, 0.082 mmol)、及びクロロ炭酸メチル (0.019 ml, 0.25 mmol) を用い、標記化合物 (16 mg, 0.034 mmol, 42%) を黄色固体として得た。

## 【0588】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.71 (3H, s), 4.40

(2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.07 (1H, br s), 5.93 (1H, s), 6.87-7.04 (2H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.97-8.04 (1H, m), 8.55 (1H, s).

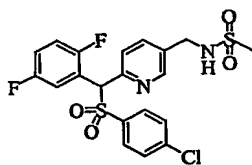
MS  $m/z$ : 467 ( $M^++H$ ).

# 【0589】

実施例82: N-[ [6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチルピリジン-3-イル] メチル] メタンサルホンアミド

# 【0590】

# 【化126】



# 【0591】

実施例80と同様の方法により、実施例63で得た [6- [ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (34mg, 0.082mmol)、及び塩化メタンサルホニル (0.019ml, 0.25mmol) を用い、標記化合物 (20mg, 0.040mmol, 49%) を白色固体として得た。

# 【0592】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.97 (3H, s), 4.37 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.70 (1H, br s), 5.95 (1H, s), 6.88-7.07 (2H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.97-8.07 (1H, m), 8.61 (1H, s).

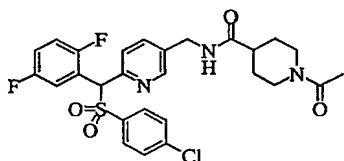
MS  $m/z$ : 487 ( $M^++H$ ).

## 【0593】

実施例 83: N-[ [6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチルピリジン-3-イル] メチル] -1-アセチル-4-ピペリジンカルボキサミド

## 【0594】

【化127】



## 【0595】

実施例 80 と同様の方法により、実施例 63 で得た [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (34 mg, 0.082 mmol)、及び 1-アセチル-4-ピペリジンカルボニル=クロリド (56 mg, 0.25 mmol) を用い、標記化合物 (24 mg, 0.043 mmol, 52%) を無色泡状物質として得た。

## 【0596】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58–1.79 (2H, m), 1.82–1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30–2.41 (1H, m), 2.59–2.70 (1H, m), 3.03–3.13 (1H, m), 3.82–3.92 (1H, m), 4.41–4.53 (2H, m), 4.55–4.63 (1H, m), 5.90–5.98 (2H, m), 6.85–6.94 (1H, m), 6.97–7.04 (1H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.98–8.05 (1H, m), 8.53 (1H, s).

$\text{MS m/z}$ : 562 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

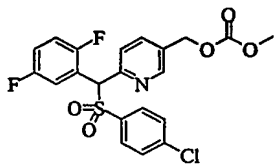
## 【0597】

実施例 84: [6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン

エニル) メチルピリジン-3-イル] メチル=メチルカルボナート

【0598】

【化128】



【0599】

実施例 43 で得た 2-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] -5-(ヒドロキシメチル) ピリジン (50 mg, 0.12 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、0℃にてピリジン (0.040 ml, 0.49 mmol)、次いでクロロギ酸メチル (0.019, 0.24 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に 0℃にてクロロギ酸メチル (0.019, 0.24 mmol) を追加し、室温にて 5 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=4：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (50 mg, 0.11 mmol, 88%) を白色固体として得た。

【0600】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.81 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.95 (1H, s), 6.89-7.04 (2H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.97-8.03 (1H, m), 8.64 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

MS  $m/z$ : 468 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

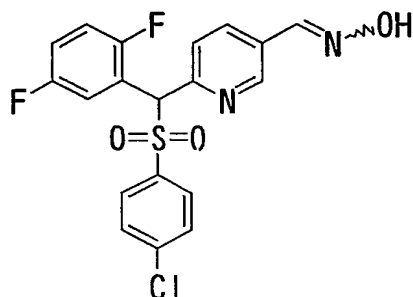
【0601】

実施例 85: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロ

フェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルバルデヒド=オキシム (異性体 A 及び異性体 B)

【0602】

【化129】



【0603】

実施例 47 で得た [6- [(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルバルデヒド (100 mg, 0.25 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、N-メチルモルホリン (32  $\mu$ l, 0.29 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (26 mg, 0.36 mmol) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=3：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記異性体 A (低極性化合物) (79 mg, 0.19 mmol, 72%) を白色粉末として、標記異性体 B (高極性化合物) (17 mg, 0.040 mmol, 17%) を白色粉末として得た。

【0604】

異性体 A

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.97 (1H, s), 6.91-6.96 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.96-8.02 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.75 (1H, d,  $J=1.7$  Hz).



mp : 187-188°C.

MS m/z : 423 (M<sup>+</sup>+H) .

【0605】

異性体B

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.98 (1H, s), 6.91-6.97 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.41 (2H, d, J=8.6Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.71 (1H, d, J=8.3Hz), 7.90-8.02 (2H, m), 8.41 (1H, dd, J=8.3, 2.1Hz), 9.00 (1H, s) .

mp : 194-196°C.

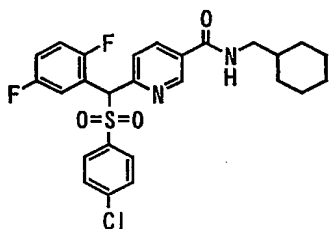
MS m/z : 423 (M<sup>+</sup>+H) .

【0606】

実施例86 : 6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル ] -N-シクロヘキシルメチルニコチンアミド

【0607】

【化130】



【0608】

実施例50で得た [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルボン酸 (80mg, 0.19mmol) のジクロロメタン (5ml) 溶液に、トリエチルアミン (32μl, 0.23mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (12mg, 0.095mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (44mg, 0.23mmol) およびアミノメチルシクロヘキサン (30

$\mu$ l, 0.23 mmol) を加え、室温にて 4.5 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝3：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (58 mg, 0.11 mmol, 59%) を白色粉末として得た。

## 【0609】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95–1.80 (11 H, m), 3.32 (2 H, d,  $J=6.4$  Hz), 5.98 (1 H, s), 6.13–6.16 (1 H, m), 6.90–6.96 (1 H, m), 7.00–7.06 (1 H, m), 7.40 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.55 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.69 (1 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.97–8.02 (1 H, m), 8.13 (1 H, dd,  $J=8.3, 2.2$  Hz), 8.94 (1 H, d,  $J=2.2$  Hz).

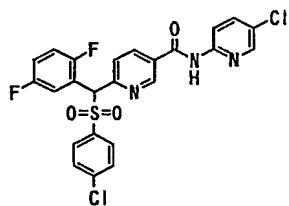
MS  $m/z$ : 519 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0610】

実施例 87: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ニコチンアミド

## 【0611】

## 【化131】



## 【0612】

実施例 50 で得た [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (80 mg, 0.19 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (32  $\mu$ l

, 0.23 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (12 mg, 0.095 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (44 mg, 0.23 mmol) および 2-アミノ-5-クロロピリジン (29 mg, 0.23 mmol) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=3：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (27 mg, 0.051 mmol, 27%) を白色粉末として得た。

## 【0613】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.04 (1H, s), 6.92–6.97 (1H, m), 7.01–7.07 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=9.1, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.97–8.01 (1H, m), 8.26 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ) 8.33 (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, s), 9.12 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

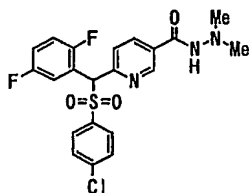
$\text{MS } m/z$ : 534 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0614】

実施例 88:  $\text{N}'$ ,  $\text{N}'$ -ジメチル-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチン酸ヒドラジド

## 【0615】

## 【化132】



## 【0616】

実施例 50 で得た [6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルボン酸 (80 mg, 0.19 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (32  $\mu$ l, 0.23 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (12 mg, 0.095 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (44 mg, 0.23 mmol) および 1, 1-ジメチルヒドラジン (21  $\mu$ l, 0.23 mmol) を加え、室温にて 7 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順に洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=50:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (60 mg, 0.13 mmol, 68%) を無色無定形物質として得た。

**【0617】**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.57 (0.9H, s), 2.72 (5.1H, s), 5.98 (1H, s), 6.48 (0.15H, s), 6.90-7.06 (2.85H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.97-8.04 (1H, m), 8.13-8.17 (1H, m), 8.94 (0.85H, s), 9.07 (0.15H, s).

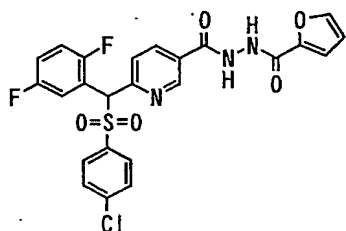
$\text{MS m/z}$ : 466 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

**【0618】**

実施例 89: N'-(フラン-2-カルボニル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ニコチン酸ヒドラジド

**【0619】**

## 【化133】



## 【0620】

実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(80mg, 0.19mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、トリエチルアミン(32 $\mu$ l, 0.23mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(12mg, 0.095mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(44mg, 0.23mmol)および2-フランヒドラジド(29mg, 0.23mmol)を加え、室温にて7.5時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=50:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジクロロメタン-ヘキサンより再結晶し、標記化合物(58mg, 0.11mmol, 58%)を白色粉末として得た。

## 【0621】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.01 (0.7H, s), 6.02 (0.3H, s), 6.55 (0.7H, dd,  $J=3.4, 1.7\text{Hz}$ ), 6.91-6.96 (1H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 7.21 (0.7H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.41 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.53 (0.3H, dd,  $J=1.7, 0.7\text{Hz}$ ), 7.56-7.60 (3H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.77 (0.3H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.95-7.99 (1H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 8.99 (0.3H, s), 9.03 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )

z), 9.14 (0.7H, brs), 9.67 (0.7H, brs), 9.98 (0.3H, brs).

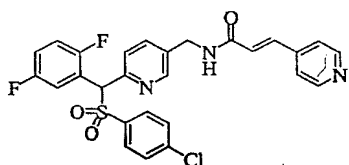
MS m/z: 532 ( $M^+ + H$ ).

# 【0622】

実施例 90: N- [ [6- [ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチル] - (E) - 3- (ピリジン-4-イル) アクリルアミド

# 【0623】

## 【化134】



# 【0624】

実施例 63 で得た [6- [ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン (41 mg, 0.10 mmol)、(E)-3- (ピリジン-4-イル) アクリル酸 (15 mg, 0.10 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-オール (14 mg, 0.10 mmol)、及び N-メチルモルホリン (0.011 ml, 0.10 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に、0℃にて 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (19 mg, 0.10 mmol) を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (35 mg, 0.065 mmol, 65%) を白色固体として得た。

# 【0625】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.53-4.66 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.09-6.17 (1H, m), 6.57 (1H,

d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 6.86–6.93 (1H, m), 6.96–7.04 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.99–8.06 (1H, m), 8.59 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.64 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ).

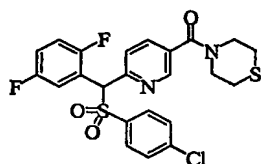
MS  $m/z$ : 540 ( $M^+ + H$ ).

# 【0626】

実施例 91: 「6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル」(チオモルホリン-4-イル)メタノン

# 【0627】

## 【化135】



# 【0628】

実施例 90 と同様の方法により、実施例 50 で得た [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (212 mg, 0.50 mmol)、及びチオモルホリン (0.047 ml, 0.50 mmol) を用い、標記化合物 (240 mg, 0.47 mmol, 94%) を白色固体として得た。

# 【0629】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.61 (2H, brs), 2.74 (2H, brs), 3.69 (2H, brs), 4.04 (2H, brs), 5.97 (1H, s), 6.88–6.95 (1H, m), 6.98–7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d

,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.95-8.02 (1H, m), 8.64 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

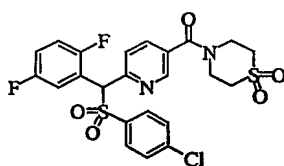
MS  $m/z$ : 509 ( $M^+ + H$ ).

### 【0630】

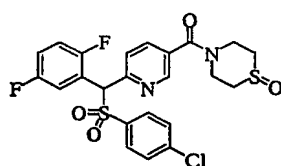
実施例 92: 「6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル」 (1,1-ジオキソ-1 $\lambda$ 6-チオモルホリン-4-イル) メタノン (化合物 A) 及び「6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル」 (1-オキソ-1 $\lambda$ 4-チオモルホリン-4-イル) メタノン (化合物 B)

### 【0631】

#### 【化136】



化合物 A



化合物 B

### 【0632】

「6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル」 (チオモルホリン-4-イル) メタノン (153 mg, 0.30 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (96 mg, 0.36 mmol) を氷冷下にて加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 A (低極性化合物) (81 mg, 0.15 mmol, 50%) を白色粉末として得、ジクロロメタン：メタノール=10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 B (高極性化合物) (73 mg, 0.14 mmol, 46%)



) を白色粉末として得た。

【0633】

化合物A

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.10 (4H, brs), 4.13 (4H, brs), 5.99 (1H, s), 6.88–6.93 (1H, m), 7.00–7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=8.1, 1.7\text{Hz}$ ), 7.97–8.02 (1H, m), 8.71 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

$\text{MS m/z}$ : 541 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0634】

化合物B

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.70–3.00 (4H, m), 3.74 (1H, brs), 4.10 (2H, brs), 4.63 (1H, brs), 5.98 (1H, s), 6.88–6.94 (1H, m), 7.00–7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 7.98–8.02 (1H, m), 8.70 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

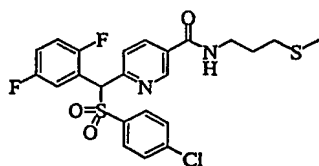
$\text{MS m/z}$ : 525 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0635】

実施例93: N-(3-メチルチオプロピル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド

【0636】

【化137】



## 【0637】

実施例90と同様の方法により、実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(212mg, 0.50mmol)、及び3-メチルチオプロピルアミン(0.055ml, 0.50mmol)を用い、標記化合物(238mg, 0.47mmol, 93%)を白色固体として得た。

## 【0638】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.92-2.01 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.63 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.58-3.64 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.57-6.64 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.96-8.03 (1H, m), 8.16 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 8.96 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

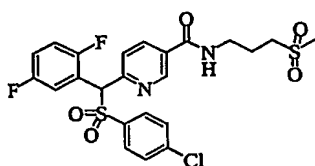
$\text{MSm/z}$ : 511 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0639】

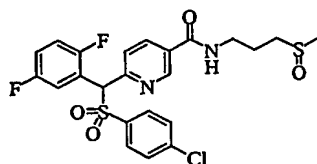
実施例94:N-(3-メチルスルホニルプロピル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド(化合物A)及びN-(3-メチルスルフィニルプロピル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド(化合物B)

## 【0640】

## 【化138】



化合物A



化合物B

## 【0641】

N-(3-メチルチオプロピル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド(153mg, 0.30mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸(純度65%以上)(96mg, 0.36mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し得た固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物A(53mg, 0.098mmol, 32%)を白色固体として得た。次に、ジクロロメタン:メタノール=15:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し得た固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物B(68mg, 0.13mmol, 43%)を白色固体として得た。

## 【0642】

## 化合物A

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.30 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.17 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.65-3.72 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.82-6.88 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.96-8.02 (1H, m), 8.16 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 9.00 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

$\text{MS m/z}$ : 543 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0643】

## 化合物B

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.11-2.23 (1H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.78-2.86 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.51-3.61 (1H

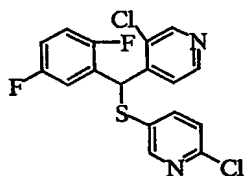
, m), 3.66-3.75 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.90-6.98 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.88-8.01 (2H, m), 8.22 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2$  Hz), 9.08 (1H, d,  $J=2.2$  Hz).  
 MS  $m/z$ : 527 ( $M^+ + H$ ).

## 【0644】

実施例 95: 2-クロロ-5-[(3-クロロピリジン-4-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルチオ]ピリジン

## 【0645】

## 【化139】



## 【0646】

参考例 26 で得たジチオ炭酸 S-(6-クロロ-3-ピリジル) O-エチル (164 mg, 0.70 mmol) のエタノール (7 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加え、80℃にて 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、1 規定塩酸を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、6-クロロ-3-ピリジンチオールを黄色固体として得た。

## 【0647】

参考例 23 で得た 3-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン (153 mg, 0.60 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.167 ml, 1.20 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.070 ml, 0.90 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無

水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣のN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、6-クロロ-3-ピリジンチオール、N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液、次いで炭酸カリウム (100 mg, 0.72 mmol) を加え、室温にて18時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=17：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (111 mg, 0.29 mmol, 48%) を白色固体として得た。

## 【0648】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.04 (1H, s), 6.95–7.05 (2H, m), 7.10–7.20 (1H, m), 7.25 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.1, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.54 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, s).

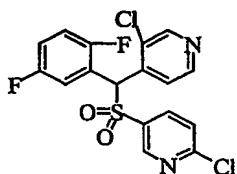
$\text{MS m/z}$ : 383 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0649】

実施例 96: 2-クロロ-5-[(3-クロロピリジン-4-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルスルホニル]ピリジン

## 【0650】

## 【化140】



## 【0651】

2-クロロ-5-[(3-クロロピリジン-4-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチルチオ]ピリジン (109 mg, 0.28 mmol) のメタノー

ル (4 ml) 溶液に、31%過酸化水素水 (2 ml) 及び七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え室温にて17時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=17：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (108 mg, 0.26 mmol, 92%) を白色固体として得た。

## 【0652】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.26 (1H, s), 6.94–7.03 (1H, m), 7.06–7.15 (1H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.50–7.56 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ).

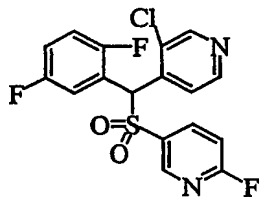
$\text{MS m/z}$ : 415 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0653】

実施例 97: 5-[(3-クロロピリジン-4-イル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチルスルホニル]-2-フルオロピリジン

## 【0654】

## 【化141】



## 【0655】

2-クロロ-5-[(3-クロロピリジン-4-イル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチルスルホニル]ピリジン (66 mg, 0.16 mmol) のアセトニトリル (2 ml) 溶液に、フッ化カリウム (94 mg, 1.60 mmol)

、及び臭化テトラフェニルホスホニウム (134 mg, 0.32 mmol) を加え、16時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタンを加え水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝17：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (4.5 mg, 0.011 mmol, 7%) を白色固体として得た。

## 【0656】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.26 (1H, s), 6.93–7.13 (3H, m), 7.50–7.56 (1H, m), 8.01–8.08 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ).

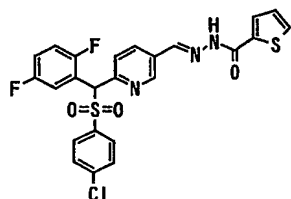
$\text{MS m/z}$ : 440 ( $\text{M}^+ + \text{H} + \text{MeCN}$ ).

## 【0657】

実施例98： $N'$  – [6 – [(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イルメチリデン] – 2-チオフェンカルボヒドラジド

## 【0658】

## 【化142】



## 【0659】

実施例47で得た [6 – [(4-クロロフェニルスルホニル) – (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルバルデヒド (100 mg, 0.245 mmol)、および2-チオフェンカルボヒドラジド (41.7 mg, 0.294 mmol) をエタノール (3 ml) に溶解し、3日間室温で攪拌

した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノールより再結晶し、標記化合物 (91.0 mg, 0.171 mmol, 70%) を白色固体として得た。

## 【0660】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 5.98 (1H, s), 6.93–7.01 (1H, m), 7.02–7.09 (1H, m), 7.14–7.20 (1H, br m), 7.42 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.62–7.73 (2H, br m), 8.02–8.20 (3H, m), 8.95 (1H, s), 11.5 (1H, s).

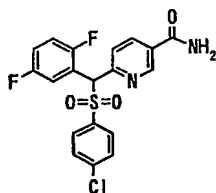
$\text{MS m/z}$ : 532 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0661】

実施例 99: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド

## 【0662】

## 【化143】



## 【0663】

実施例 50 で得た [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (100 mg, 0.236 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 懸濁液に、チオニルクロリド (1.00 ml)、および N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加えた後、18 時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタン (6 ml) に溶解した後、28% アンモニア水 (2 ml) を加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌した後、1 規定塩酸で酸性とした。得られた混合物を濃縮し、生じた



固体を濾取した。得られた固体を水、およびエタノールで洗浄後、エタノールより再結晶し、標記化合物 (47.9 mg, 0.113 mmol, 46%) を白色固体として得た。

## 【0664】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6.00 (1H, s), 6.38 (1H, brs), 6.94–6.99 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.65–7.75 (1H, brm), 7.99–8.04 (1H, m), 8.26 (1H, dd,  $J=8.1, 2.4\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ).

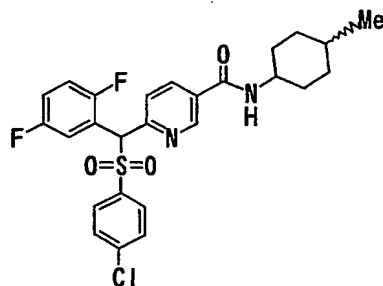
MS  $m/z$ : 423 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0665】

実施例 100: 6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] -N-(4-メチルシクロヘキシル) ニコチンアミド

## 【0666】

## 【化144】



## 【0667】

実施例 50 で得た [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルボン酸 (100 mg, 0.236 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 懸濁液に、チオニルクロリド (1.00 ml)、および N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加えた後、6 時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタン (6 ml)

1) に溶解した後、N-メチルモルホリン (51.8  $\mu$ l, 0.472 mmol)、および4-メチルシクロヘキシルアミン (37.4  $\mu$ l, 0.283 mmol) を加えた。反応液を室温で18時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、1規定塩酸、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=3：1溶出部より得た分画を濃縮し、白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (70.3 mg, 0.135 mmol, 57%) を白色粉末として得た。

【0668】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (1.8 H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.96 (1.2 H, d,  $J=6.4$  Hz), 1.05-1.30 (3 H, m), 1.32-1.43 (0.6 H, m), 1.55-1.83 (4.4 H, m), 2.03-2.12 (1 H, m), 3.86-3.97 (0.6 H, m), 4.20-4.28 (0.4 H, m), 5.88 (0.6 H, d,  $J=7.1$  Hz), 5.98 (1 H, s), 6.18 (0.4 H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.90-6.96 (1 H, m), 6.98-7.06 (1 H, m), 7.41 (1.2 H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.41 (0.8 H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.56 (1.2 H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.57 (0.8 H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.67-7.72 (1 H, m), 7.97-8.05 (1 H, m), 8.10-8.18 (1 H, m), 8.93 (0.6 H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.96 (0.4 H, d,  $J=2.2$  Hz).

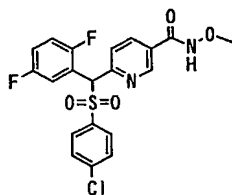
MS  $m/z$ : 519 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

【0669】

実施例101: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N-メトキシニコチンアミド

【0670】

## 【化145】



## 【0671】

実施例50で得た[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸(100mg, 0.236mmol)のジクロロメタン(6ml)懸濁液に、N-メチルモルホリン(77.7 $\mu$ l, 0.708mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(23.6mg, 0.283mmol)、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(54.3mg, 0.283mmol)を加えた。反応液を1時間室温で攪拌した後、テトラヒドロフラン(1ml)を加えた。反応液を18時間室温で攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部より得た分画を濃縮し、白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し標記化合物(55.1mg, 0.122mmol, 52%)を白色粉末として得た。

## 【0672】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (2.4H, s), 3.97 (0.6H, s), 5.97 (0.2H, s), 5.98 (0.8H, s), 6.90-7.07 (2H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.63 (0.2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.73 (0.8H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.94-8.00 (1H, m), 8.10-8.15 (1H, m), 8.76 (1H, br s), 8.92 (0.8H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 9.01 (0.2H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

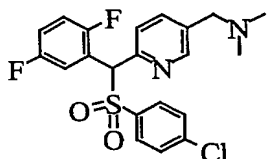
$\text{MS m/z}$ : 453 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0673】

実施例102: N, N-ジメチル- [6- [ (4-クロロフェニルスルホニル)  
(2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチルアミン

## 【0674】

## 【化146】



## 【0675】

実施例47で得た [6- [ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルバルデヒド (100 mg, 0.245 mmol)、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (2.0 M, 0.25 ml, 0.50 mmol) 及び酢酸 (0.029 ml, 0.51 mmol) を1, 2-ジクロロエタン (5 ml) に溶解した後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (115 mg, 0.515 mmol) を加えた。室温にて3日間攪拌した後、反応混合物に飽和重曹水及び酢酸エチルを加えた。混合物を分液した後、得られた有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得た残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=40:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄し標記化合物 (88 mg, 0.20 mmol, 82%) を白色粉末として得た。

## 【0676】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (6H, s), 3.43 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.88-6.98 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.52-7.62 (3H, m), 7.71 (1H, dd,  $J=8.1, 2.1$  Hz)

, 7.98-8.08 (1H, m), 8.51 (1H, d,  $J=2.1$  Hz).

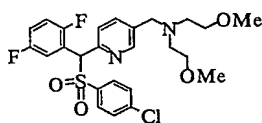
MS  $m/z$ : 437 ( $M^++H$ ).

【0677】

実施例103: N-[ [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] メチル] ビス (2-メトキシエチル) アミン

【0678】

【化147】



【0679】

実施例47で得た [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルバルデヒド (100mg, 0.245mmol)、ビス (2-メトキシエチル) アミン (70mg, 0.53mmol) 及び酢酸 (0.029ml, 0.51mmol) を1,2-ジクロロエタン (5ml) に溶解した後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (115mg, 0.515mmol) を加えた。室温にて3日間攪拌した後、反応混合物に飽和重曹水及び酢酸エチルを加えた。混合物を分液した後、得られた有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:2溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄し標記化合物 (101mg, 0.192mmol, 78%) を白色粉末として得た。

【0680】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.73 (4H, t,  $J=5.8$  Hz), 3.31 (6H, s), 3.47 (4H, d,  $J=5.8$  Hz), 3.

7.5 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.88-6.97 (1H, m),  
6.97-7.07 (1H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.  
.50-7.60 (3H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=8.1, 2.0$  Hz  
z), 7.98-8.08 (1H, m), 8.54 (1H, d,  $J=2.0$  Hz  
).

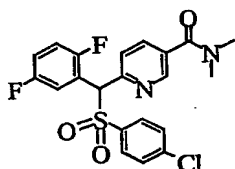
MS  $m/z$ : 525 ( $M^+ + H$ ).

【0681】

実施例104: 6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロ  
フェニル) メチル] -N, N-ジメチルニコチンアミド

【0682】

【化148】



【0683】

実施例50で得た [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルボン酸 (90 mg, 0.21 mmol)、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (2.0 M, 0.21 ml, 0.42 mmol)、4-(ジメチルアミノ) ピリジン (15 mg, 0.12 mmol)、及びトリエチルアミン (0.045 ml, 0.32 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、室温にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (61 mg, 0.32 mmol) を加えた後、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得た残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (35 mg, 0.066 mmol, 90%) を白色粉末として得た。

【0684】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.01 (3H, s), 3.14

(3H, s), 5.97 (1H, s), 6.88-6.99 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=8.0, 0.7$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J=8.0, 2.2$  Hz), 7.93-8.04 (1H, m), 8.68 (1H, dd,  $J=2.2, 0.7$  Hz).

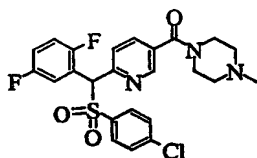
MS  $m/z$ : 451 ( $M^+ + H$ ).

#### 【0685】

実施例105: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル](4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン

#### 【0686】

#### 【化149】



#### 【0687】

実施例50で得た [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (90 mg, 0.21 mmol)、N-メチルピペラジン (0.036 ml, 0.33 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (15 mg, 0.12 mmol)、及びトリエチルアミン (0.045 ml, 0.32 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、室温にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (61 mg, 0.32 mmol) を加えた。室温にて14時間攪拌した後、反応混合物にN-メチルピペラジン (0.036 ml, 0.33 mmol)、トリエチルアミン (0.045 ml, 0.32 mmol) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (61 mg, 0.32 mmol) を追加した。室温にて14時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジク

クロロメタン：メタノール＝25：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（86 mg, 0.17 mmol, 80%）を白色粉末として得た。

## 【0688】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.33 (3H, s), 2.38 (2H, brs), 2.50 (2H, brs), 3.44 (2H, brs), 3.81 (2H, brs), 5.97 (1H, s), 6.87–6.98 (1H, m), 6.98–7.08 (1H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J=8.1, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.94–8.04 (1H, m), 8.66 (1H, dd,  $J=2.2, 0.7\text{ Hz}$ )

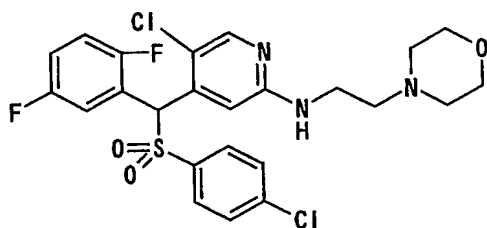
MS  $m/z$ : 506 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0689】

実施例 106: 4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン

## 【0690】

## 【化150】



## 【0691】

実施例 61 で得た 4-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノエチル]モルホリン-N-オキシド (78 mg, 0.14 mmol) を酢酸 (2.0 ml) と水 (2.0 ml) の混合溶媒に溶解した。これを 60℃ に加熱して鉄粉 (40 mg, 0.72 mmol) を加えて、30 分間攪拌した。冷却後、



反応液を飽和炭酸カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル（60 ml）で抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（3%メタノール／クロロホルム溶液）により精製し、標記化合物（30 mg, 40%）を得た。

## 【0692】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.5–2.8 (6H, m), 3.59 (2H, br), 3.81 (4H, br), 5.45 (1H, br), 6.10 (1H, s), 6.88 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.42 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, s).

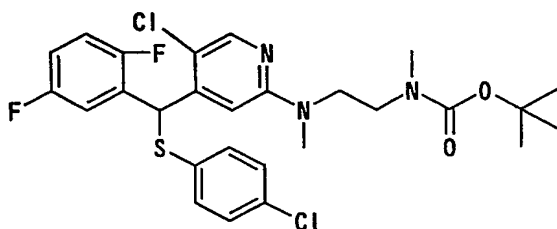
MS  $m/z$ : 542 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0693】

実施例 107: 2-[N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-メチルアミノ]エチル-メチルカルバミン酸 tert-ブチル

## 【0694】

## 【化151】



## 【0695】

実施例 54 で得た 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (78 mg, 0.19 mmol) と N, N'-ジメチルエチレンジアミン (400  $\mu\text{l}$ ) の 1, 4-ジオキサン (2.0 ml) 溶液を窒素雰囲気下 100℃ で 2 日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル (40 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をテトラヒドロフラン (

10 ml) に溶解した後に、トリエチルアミン (31  $\mu$ l, 0.22 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (49 mg, 0.22 mmol) を室温で加えて、15 時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮した後に、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) により精製して、標記化合物 (68 mg, 64%) を油状物質として得た。

## 【0696】

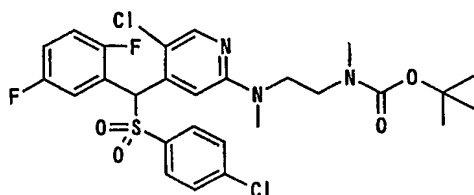
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 and 1.32 (9H, br-s, rotamer), 2.75 and 2.78 (3H, br-s, rotamer), 2.95 (3H, br-s), 3.30 (2H, m), 3.65 (2H, m), 5.92 (1H, s), 6.6–6.8 (1H, m), 6.84–6.97 (2H, m), 7.05 (1H, m), 7.14 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.98 (1H, s).  
 $\text{MS m/z}$ : 568 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0697】

実施例 108: 2-[N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-メチルアミノ]エチル-メチルカルバミン酸 tert-ブチル

## 【0698】

## 【化152】



## 【0699】

2-[N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-メチルアミノ]エチル-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (67 mg, 0.12 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg)

を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製し、標記化合物(64mg, 91%)を油状物質として得た。

## 【0700】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 and 1.38 (9H, br-s, rotamer), 2.87 and 2.89 (3H, br-s, rotamer), 3.11 (3H, br-s), 3.3-3.4 (2H, m), 3.6-3.9 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.53 (1H, m), 7.59 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.00 (1H, s).

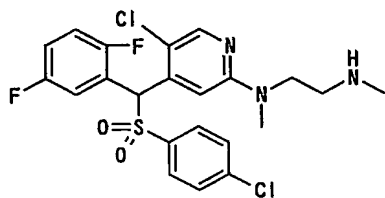
EI-MS: 599.1204 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ として、計算値: 599.1224).

## 【0701】

実施例109: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[N-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]アミノ]ピリジン

## 【0702】

【化153】



## 【0703】

2-[N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N-メチルアミノ]エチル-メチルカルバミン酸tert-ブチル(61mg, 0.10mmol)

を塩化メチレン (2.0 ml) に溶解し、アニソール (40  $\mu$ l)、トリフルオロ酢酸 (200  $\mu$ l) を室温で加えて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (3%メタノール/クロロホルムから3%メタノール、3% *tert*ブチルアミン/クロロホルム) で精製して標記化合物 (21 mg, 41%) を油状物質として得た。

## 【0704】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 2.90 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 3.14 (3H, s), 3.72 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.52 (1H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.00 (1H, s).

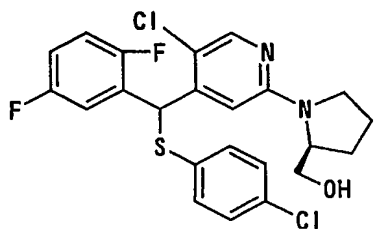
FAB-MS: 500.0770 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  として、計算値: 500.0778).

## 【0705】

実施例 110: (2'-S)-5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2'-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1'-イル]ピリジン

## 【0706】

## 【化154】



## 【0707】

実施例 54 で得た 2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (60 mg, 0.14 mmol) と (S)-2-ピロリジンメタノール (200  $\mu$ l) の 1,4-ジオキサン (1.0 ml) 溶液を窒素雰囲気下 100℃ で 3 日間攪拌した。室温まで冷却後、

酢酸エチル (50 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、標記化合物 (40 mg, 58%) を油状物質として得た。

## 【0708】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78 (1H, m), 2.06 (3H, m), 3.29 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.33 (1H, m), 5.97 and 5.98 (1H, s, rotamer), 6.73 and 6.77 (1H, s, rotamer), 6.92–7.15 (3H, m), 7.25 (4H, m), 7.98 (1H, s).

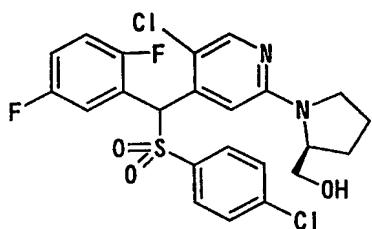
MS  $m/z$ : 481 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0709】

実施例 111: (2' S) - 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル-2-[2' - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1'-イル] ピリジン]

## 【0710】

## 【化155】



## 【0711】

(2' S) - 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - [2' - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1'-イル] ピリジン (39 mg, 0.08 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30%過酸化水素水 (3 ml) を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル (60 ml) で

希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製し、標記化合物（33 mg, 79%）を油状物質として得た。

## 【0712】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75 (1H, m), 2.02 (3H, m), 3.3–3.5 (1H, m), 3.52–3.75 (3H, m), 4.2–4.35 (1H, m), 6.05 (1H, br-s), 6.84 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.36 and 7.37 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , rotamer), 7.43 (1H, m), 7.53 and 7.54 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , rotamer), 7.89 and 7.90 (1H, s, rotamer).

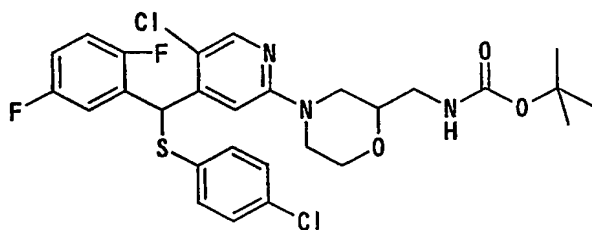
FAB-MS: 513.0627 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  として、計算値: 513.0618).

## 【0713】

実施例 112: 「4-「5-クロロ-4-「(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル」ピリジン-2-イル」モルホリン-2-イル」メチルカルバミン酸 tert-ブチル

## 【0714】

## 【化156】



## 【0715】

実施例 54 で得た 2,5-ジクロロ-4-「(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル」ピリジン (60 mg, 0.14 mmol) と tert-ブチル (モルホリン-2-イル) メチルカルバミン酸 (200 mg) の 1,4-ジオキサン (1.0 ml) 溶液を窒素雰囲気下 100℃ で 2 日間

攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル (50 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: エーテル = 5 : 1) により精製して、標記化合物 (45 mg, 52%) を油状物質として得た。

# 【0716】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 2.72 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.6–3.75 (2H, m), 3.9–4.1 (3H, m), 4.95 (1H, br), 5.99 and 6.00 (1H, s, rotamer), 6.96 and 6.97 (1H, s, rotamer), 6.9–7.1 (3H, m), 7.24 (4H, s), 8.11 (1H, s).

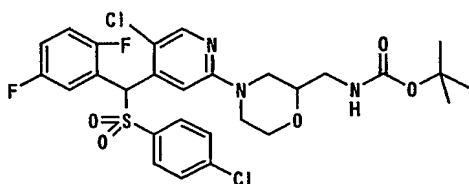
MS  $m/z$ : 596 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

# 【0717】

実施例 113: 「4-「5-クロロ-4-「(4-クロロフェニルスルホニル)- (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル」ピリジン-2-イル」モルホリン-2-イル」メチルカルバミン酸 tert-ブチル

# 【0718】

## 【化157】



# 【0719】

「4-「5-クロロ-4-「(4-クロロフェニルチオ)- (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル」ピリジン-2-イル」モルホリン-2-イル」メチルカルバミン酸 tert-ブチル (44 mg, 0.074 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30%過酸化水素水 (3 ml) を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル (60

m l) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）により精製し、標記化合物（31mg, 67%）を油状物質として得た。

# 【0720】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (9H, s), 2.69 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.41 (1H, br), 3.6-3.75 (2H, m), 3.92 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.91 (1H, br), 6.07 (1H, s), 6.85 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.35-7.45 (2H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, s).

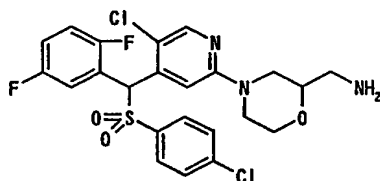
FAB-MS: 628.1255 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ として、計算値: 628.1251).

# 【0721】

実施例114: 2-アミノメチル-4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン

# 【0722】

【化158】



# 【0723】

[4-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]モルホリン-2-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチル (30mg, 0.05mmol) を塩化メチレン (1.5ml) に溶解し、アニソール (30 $\mu$ l)、トリフルオロ酢酸 (1



50  $\mu$ l) を室温で加えて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (3%メタノール/クロロホルムから3%メタノール、3%tert-ブチルアミン/クロロホルム) で精製して標記化合物 (17mg, 67%) を油状物質として得た。

# 【0724】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.77 (1H, m), 2.9-3.3 (2H, m), 3.5-3.85 (3H, m), 3.97 (1H, m), 4.04-4.25 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.4-7.55 (2H, m), 7.58 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, s).

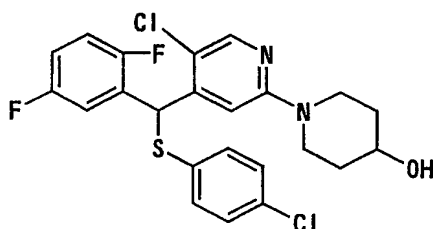
FAB-MS: 528.0695 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として、計算値: 528.0727).

# 【0725】

実施例115: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(4'-ヒドロキシピペリジン-1'-イル)ピリジン

# 【0726】

【化159】



# 【0727】

実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (60mg, 0.14mmol) と4-ヒドロキシピペリジン (200mg) の1,4-ジオキサン (1.0ml) 溶液を窒素雰囲気下100℃で1日間攪拌した。室温まで冷却後、ジエチル

エーテル (50 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、標記化合物 (30 mg, 43%) を油状物質として得た。

## 【0728】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.98 (3H, m), 5.97 (1H, s), 6.96–7.12 (3H, m), 7.23 (4H, m), 7.26 (1H, s), 8.10 (1H, s).

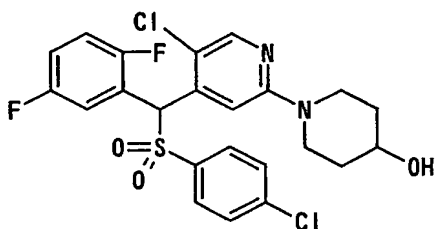
MS  $m/z$ : 481 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0729】

実施例 116: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(4'-ヒドロキシピペリジン-1'-イル)ピリジン

## 【0730】

## 【化160】



## 【0731】

5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(4'-ヒドロキシピペリジン-1'-イル)ピリジン (29 mg, 0.06 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30%過酸化水素水 (3 ml) を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル (60 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) により精製し、エーテルより結

晶化して標記化合物 (17 mg, 55%) を固体として得た。

【0732】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.64 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.08 (2H, m), 6.11 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.58 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, s).

mp: 146–148°C.

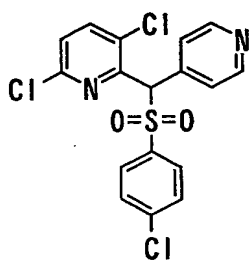
FAB-MS: 513.0588 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  として、計算値: 513.0618).

【0733】

実施例 117: 3, 6-ジクロロ-2-[(4-クロロフェニルスルホニル) (ピリジン-4-イル) メチル] ピリジン

【0734】

【化161】



【0735】

参考例 25 で得た (3, 6-ジクロロピリジン-2-イル) (ピリジン-4-イル) メタノール (161 mg, 0.631 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (208  $\mu\text{l}$ , 1.89 mmol) および塩化チオニル (138  $\mu\text{l}$ , 1.89 mmol) を加えた。反応液を室温にて 4 時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、4-クロロベンゼンチオール (137 mg, 0.947 mmol) および炭酸カ

リウム (131 mg, 0.947 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、反応液を室温にて2日間攪拌後、60℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、40%酢酸エチル/ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール (10 ml) に溶解し、30%過酸化水素水 (3 ml) および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (73 mg) を加えた。反応液を室温にて5時間攪拌後、減圧にてメタノールを留去した。得られた溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、メタノール:塩化メチレン (=1:80) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (49 mg, 0.118 mmol, 19%) を白色固体として得た。

**【0736】**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.08 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.41 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.58 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ) .

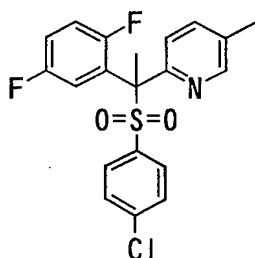
MS ( $m/z$ ): 413, 415 ( $\text{M}^++\text{H}$ ) .

**【0737】**

実施例 118: 2-[1-(4-クロロフェニルスルホニル)-1-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル]-5-メチルピリジン

**【0738】**

## 【化162】



## 【0739】

60%油性水素化ナトリウム (30 mg, 0.75 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 懸濁液に実施例15で得た2-[[ (4-クロロフェニル) スルホニル] (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] -5-メチルピリジン (52 mg, 0.132 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を氷冷にて滴下した。反応液を氷冷にて15分攪拌後、ヨウ化メチル (12  $\mu$ l, 0.198 mmol) を加えた。反応液を室温にて1時間攪拌後、氷冷にて水を加え、減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 8 : 1) の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンにて固体化し、ろ取後、標記化合物 (50 mg, 0.122 mmol, 93%) を白色粉末として得た。

## 【0740】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 6.80–7.10 (2H, m), 7.23–7.34 (4H, m), 7.39–7.51 (2H, m), 7.88–8.00 (1H, m), 8.15 (1H, s).

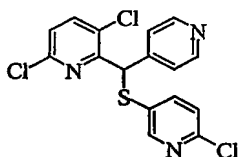
MS ( $m/z$ ): 408 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0741】

実施例119: 3, 6-ジクロロ-2-[(6-クロロピリジン-3-イルチオ) (ピリジン-4-イル) メチル] ピリジン

【0742】

【化163】



【0743】

参考例 26 で得たジチオ炭酸 S- (6-クロロ-3-ピリジル) O-エチル (164 mg, 0.70 mmol) のエタノール (7 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加え、80℃にて 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、1 規定塩酸を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、6-クロロ-3-ピリジンチオールを黄色固体として得た。

参考例 25 で得た (3, 6-ジクロロピリジン-2-イル) (ピリジン-4-イル) メタノール (153 mg, 0.60 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.167 ml, 1.20 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.070 ml, 0.90 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣の N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、6-クロロ-3-ピリジンチオールの N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液、次いで炭酸カリウム (100 mg, 0.72 mmol) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=7：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (83 mg, 0.22 mmol, 36%) を黄色油状物質として得た。

【0744】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.69 (1H, s), 7.20

(1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.35 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.55 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ).

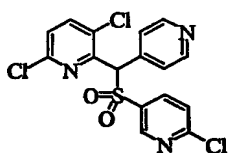
MS  $m/z$ : 382 ( $M^++H$ ).

#### 【0745】

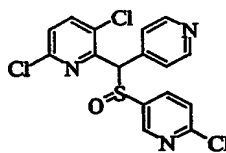
実施例 120: 3, 6-ジクロロ-2-[(6-クロロピリジン-3-イルスルホニル) (ピリジン-4-イル) メチル] ピリジン (化合物 A) 及び 3, 6-ジクロロ-2-[(6-クロロピリジン-3-イルスルフィニル) (ピリジン-4-イル) メチル] ピリジン (化合物 B (異性体 A) 及び化合物 B (異性体 B))

#### 【0746】

#### 【化164】



化合物 A



化合物 B

#### 【0747】

3, 6-ジクロロ-2-[(6-クロロピリジン-3-イルチオ) (ピリジン-4-イル) メチル] ピリジン (82 mg, 0.24 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に、31%過酸化水素水 (2 ml) 及び七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=3：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 A (41 mg, 0.098 mmol, 46%) を、ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 B (異性体 A) (低極性) (8 mg, 9%) 及び標記化合物 B (異性体 B) (高極性) (8 mg, 9%) をそれぞれ白色固体として得た。

## 【0748】

化合物A

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.11 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.36 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.61 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 414 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0749】

化合物B (異性体A)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.54 (1H, s), 6.99 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.3, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.47 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.51 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 398 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0750】

化合物B (異性体B)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.40 (1H, s), 7.26 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.68 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ).

$\text{MSm/z}$ : 398 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

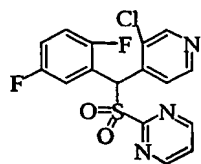
## 【0751】

実施例121: 2-[[(3-クロロピリジン-4-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]スルホニル]ピリミジン

## 【0752】



## 【化165】



## 【0753】

参考例23で得た3-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン(102mg, 0.40mmol)のジクロロメタン(4ml)溶液に、0℃にてトリエチルアミン(0.112ml, 0.80mmol)、次いで塩化メタンスルホニル(0.046ml, 0.60mmol)を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、2-ピリミジンチオール(45mg, 0.40mmol)、次いで炭酸カリウム(83mg, 0.60mmol)を加え、室温にて23時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン(4ml)溶液に、0℃にて3-クロロ過安息香酸(純度65%以上)(212mg, 0.80mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(19mg, 0.049mmol, 12%)を無色泡状物質として得た。

## 【0754】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.26 (1H, s), 6.93-7.13 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 8.01-8.08 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ).

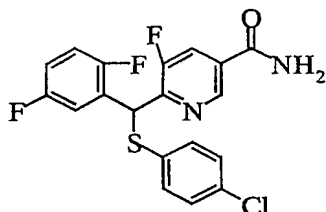
MS m/z : 382 ( $M^+ + H$ ).

【0755】

実施例 122 : 6-(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)  
メチル-5-フルオロニコチンアミド

【0756】

【化166】



【0757】

参考例 31 で得た 6-(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル-5-フルオロニコチンアミド (114 mg, 0.40 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.113 ml, 0.81 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.047 ml, 0.61 mmol) を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣の N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、4-クロロベンゼンチオール (70 mg, 0.49 mmol)、次いで炭酸カリウム (67 mg, 0.49 mmol) を加え、室温にて15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (120 mg, 0.29 mmol, 73%) を黄色固体として得た。

【0758】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.14 (1H, s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.21 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.28 (

2 H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 7.58–7.74 (1 H, m), 7.85 (1 H, dd,  $J = 9.4, 1.6 \text{ Hz}$ ), 8.80 (1 H, s).

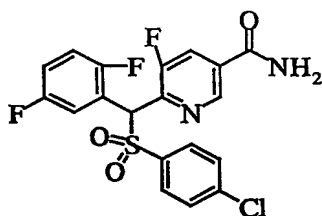
MS  $m/z$ : 409 ( $M^+ + H$ ).

【0759】

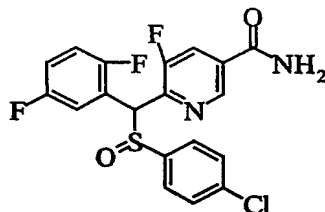
実施例 123: 6-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロニコチンアミド (化合物A) 及び 6-(4-クロロフェニルスルフィニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロニコチンアミド (化合物B)

【0760】

【化167】



化合物A



化合物B

【0761】

6-(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロニコチンアミド (120 mg, 0.29 mmol) のメタノール (3 ml) 溶液に、30%過酸化水素水 (2 ml) 及び七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (73 mg) を加え室温にて3時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンを加え、飽和重曹水にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物A (33 mg, 0.075 mmol, 25%) を白色固体として得た。ヘキサン：酢酸エチル=1：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物B (39 mg, 0.092 mmol, 31%) を白色固体として得た。

【0762】

## 化合物 A

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.37 (1H, s), 6.90–6.97 (1H, m), 7.01–7.08 (1H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=9.2, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.17–8.22 (1H, m), 8.91 (1H, s).

mp: 222–224 °C.

MS m/z: 441 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

【0763】

## 化合物 B

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 5.86 (1H, s), 6.94–7.02 (1H, m), 7.06–7.14 (1H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.66–7.71 (1H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=9.8, 1.7\text{ Hz}$ ), 9.09 (1H, s).

mp: 171–173 °C.

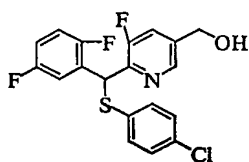
Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 53.72; H, 2.85; Cl, 8.35; F, 13.42; N, 6.59; S, 7.55. 実測値: C, 53.44; H, 2.96; Cl, 8.37; F, 13.34; N, 6.66; S, 7.54.

【0764】

実施例 124: [6-(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]メタノール

【0765】

【化168】



## 【0766】

参考例 29 で得た [5-(4-tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル] (2,5-ジフルオロフェニル) メタノール (17.0 g, 33.5 mmol) のジクロロメタン (180 ml) 溶液に、室温にてトリエチルアミン (7.00 ml, 50.2 mmol)、及びメタンスルホンル=クロリド (3.11 ml, 40.2 mmol) を加え 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣の N,N-ジメチルホルムアミド (300 ml) 溶液に、4-クロロベンゼンチオール (5.33 g, 36.8 mmol)、次いで炭酸カリウム (5.55 g, 40.2 mmol) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた残渣のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (42.3 ml, 42.3 mmol) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (9.80 g, 24.8 mmol, 74%) を無色油状物質として得た。

## 【0767】

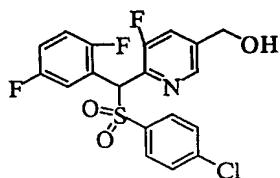
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.76 (2H, s), 6.13 (1H, s), 6.84-6.96 (2H, m), 7.20 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 7.57-7.64 (1H, m), 8.43 (1H, s).

## 【0768】

実施例 125: [6-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]メタノール

【0769】

【化169】



【0770】

[6-(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]メタノール (9.80 g, 24.8 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に、30%過酸化水素水 (14.0 ml) 及び七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (612 mg) を加え室温にて18時間攪拌した。反応混合物に30%過酸化水素水 (14.0 ml) を追加し室温にて3日間攪拌した。さらに、反応混合物に30%過酸化水素水 (14.0 ml) を追加し、50℃にて5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取、水にて洗浄し減圧乾燥した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をエタノールより再結晶し、標記化合物 (6.41 g, 15.0 mmol, 61%) を白色固体として得た。母液を減圧濃縮後、残渣をエタノールより再結晶し、標記化合物 (2.14 g, 5.00 mmol, 20%) を白色固体として得た。さらに母液を減圧濃縮後、残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (780 mg, 1.82 mmol, 7%) を白色固体として得た。

【0771】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.80 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.32 (1H, s), 6.89–6.97 (1H, m), 6.99–7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 7.57

(2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.18–8.24 (1H, m), 8.52 (1H, s).

mp: 181–183°C.

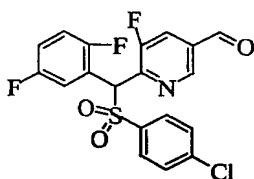
MS  $m/z$ : 428 ( $M^++H$ ).

### 【0772】

実施例 126: [6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] -5-フルオロピリジン-3-イル] カルバルデヒド

### 【0773】

【化170】



### 【0774】

[6- (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル-5-フルオロピリジン-3-イル] メタノール (8.46 g, 19.8 mmol)、トリエチルアミン (13.8 ml, 98.9 mmol)、及びジメチルスルホキシド (7.02 ml, 98.9 ml) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に、室温にて三酸化硫黄ピリジン錯塩 (9.44 g, 59.3 mmol) を加え16時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付しジクロロメタン溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (6.33 g, 14.9 mmol, 75%) を黄色固体として得た。

### 【0775】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.40 (1H, s), 6.91–6.98 (1H, m), 7.02–7.09 (1H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=8.6, 1.7\text{ Hz}$ ), 8.17–8.23 (1H, m), 9.

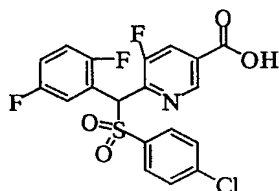
0.2 (1H, s), 10.15 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz).

【0776】

実施例 127: 6-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロニコチン酸

【0777】

【化171】



【0778】

[6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-5-フルオロピリジン-3-イル]カルバルデヒド (1.28 g, 3.00 mmol) のギ酸 (30 ml) 溶液に、室温にて 30% 過酸化水素水 (1.02 ml, 9.00 mmol) を加え室温にて 1 時間攪拌した。さらに反応混合物 50℃にて 1 時間攪拌後、室温まで冷却し水を加えた。析出した固体をろ取、水にて洗浄し減圧乾燥した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (1.19 g, 2.69 mmol, 89%) を白色固体として得た。

【0779】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.37 (1H, s), 7.27-7.42 (2H, m), 7.64 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.01-8.07 (1H, m), 8.17 (1H, dd,  $J = 9.6, 1.7$  Hz), 9.04 (1H, s).

mp: 249-251°C.

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{S}$ : 理論値: C, 51.65; H, 2.51; Cl, 8.02; F, 12.90; N, 3.17; S, 7.26. 実測値: C, 51.70; H, 2.73; Cl, 7.96; F, 12.81; N, 3.36;



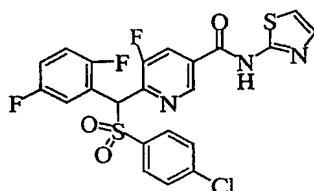
S, 7. 39.

## 【0780】

実施例 128: 6-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロ-N-チアゾール-2-イルニコチンアミド

## 【0781】

【化172】



## 【0782】

6-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロニコチン酸 (100 mg, 0.23 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、室温にてチアゾール-2-イルアミン (25 mg, 0.25 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-オール (34 mg, 0.25 mmol)、4-メチルモルホリン (0.027 ml, 0.25 mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (48 mg, 0.25 mmol) を加え室温にて14時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=3:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (72 mg, 0.14 mmol, 60%) を白色固体として得た。

## 【0783】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6.38 (1H, s), 7.24-7.42 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=3.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (2H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.68 (2H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 8.03-8.10 (1H, m), 8.38 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 9.17 (1H, s), 13.00 (1H, s).

mp: 243-245°C.

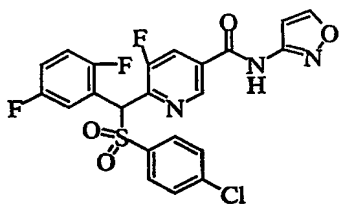
元素分析: Calcd for  $C_{22}H_{13}ClF_3N_3O_3S_2$ : 理論値: C, 50.43; H, 2.50; Cl, 6.77; F, 10.88; N, 8.02; S, 12.24. 実測値: C, 50.34; H, 2.48; Cl, 6.93; F, 10.82; N, 8.11; S, 12.29.

【0784】

実施例129: 6-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロ-N-イソオキサゾール-3-イルニコチンアミド

【0785】

【化173】



【0786】

実施例128と同様の方法により、実施例127で得た6-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロニコチン酸(100mg, 0.23mmol)及びイソオキサゾール-3-イルアミン(0.018ml, 0.25mmol)を用い、標記化合物(43mg, 0.085mmol, 37%)を白色固体として得た。

【0787】

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.41 (1H, s), 6.92-7.00 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.25 (1H, d,  $J=1.7$ Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.6$ Hz), 8.05 (1H, dd,  $J=9.1, 2.0$ Hz), 8.20-8.26 (1H, m), 8.40 (1H, d,  $J=1.7$ Hz), 9.14 (1H, d,  $J=1.5$ Hz), 10.25 (1H, s).

mp: 200-202°C.

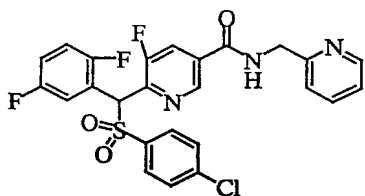
元素分析: Calcd for  $C_{22}H_{13}ClF_3N_3O_4S$ : 理論値: C, 52.03; H, 2.58; Cl, 6.98; F, 11.22; N, 8.27; S, 6.31. 実測値: C, 51.84; H, 2.55; Cl, 7.36; F, 11.19; N, 8.36; S, 6.46.

## 【0788】

実施例 130: 6-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロ-N-ピリジン-2-イルメチルニコチンアミド

## 【0789】

【化174】



## 【0790】

実施例 128 と同様の方法により、実施例 127 で得た 6-(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロニコチン酸 (100 mg, 0.23 mmol) 及びピリジン-2-イルメチルアミン (0.026 ml, 0.25 mmol) を用い、標記化合物 (86 mg, 0.16 mmol, 72%) を無色無定形物質として得た。

## 【0791】

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.77 (2H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.37 (1H, s), 6.91-7.09 (2H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.72 (1H, td,  $J=7.6, 1.7$  Hz), 7.94 (1H, s), 7.96 (1H, dd,  $J=9.3, 2.0$  Hz), 8.19-8.25 (1H, m), 8.59 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 9.03 (1H, s).

元素分析: Calcd for  $C_{25}H_{17}ClF_3N_3O_3S$ : 理論値: C, 56.45; H, 3.22; Cl, 6.66; F, 10.71; N, 7.90; S, 6.

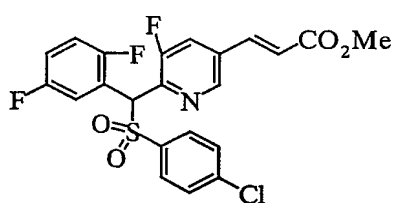
03. 実測値: C, 56.32; H, 3.30; Cl, 6.63; F, 10.61; N, 7.88; S, 6.14.

## 【0792】

実施例 131: (E)-3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル-5-フルオロピリジン-3-イル] アクリル酸メチル

## 【0793】

【化175】



## 【0794】

実施例 126 で得た [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] -5-フルオロピリジン-3-イル] カルバルデヒド (1.70 g, 4.00 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に、室温にてトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル (1.47 g, 4.40 mmol) を加え室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (1.60 g, 3.31 mmol, 83%) を白色固体として得た。

## 【0795】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.84 (3H, s), 6.33 (1H, s), 6.53 (1H, d,  $J=16.7\text{ Hz}$ ), 6.89-6.97 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=9.6, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=16.7\text{ Hz}$ ), 8.18-8.24 (1H, m), 8.67 (1H, s).

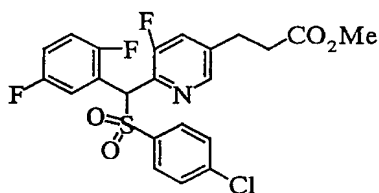
MSm/z : 482 ( $M^+ + H$ ) .

【0796】

実施例 132 : 3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル-5-フルオロピリジン-3-イル] プロピオン酸メチル

【0797】

【化176】



【0798】

ラネーニッケル懸濁液 (R-100、日興リカ株式会社) (1 ml) を水、次いでエタノールにて洗浄し、エタノール (10 ml) 懸濁液とした。これを 3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル-5-フルオロピリジン-3-イル] アクリル酸メチル (1.38 g, 2.86 mmol) のエタノール (40 ml) 溶液に加え、水素雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトにてろ過後、ろ液を減圧濃縮、得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 (1.37 g, 2.83 mmol, 99%) を白色固体として得た。

【0799】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.66 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.00 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.69 (3H, s), 6.29 (1H, s), 6.88-6.96 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.29 (1H, dd,  $J=10.1, 1.5$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.20-8.26 (1H, m), 8.42 (1H, s) .

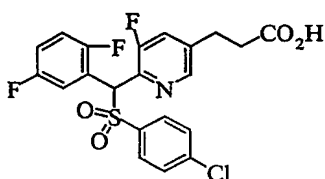
MSm/z : 484 ( $M^+ + H$ ) .

【0800】

実施例 133: 3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチルー5-フルオロピリジン-3-イル] プロピオン酸

【0801】

【化177】



【0802】

3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチルー5-フルオロピリジン-3-イル] プロピオン酸メチル (387 mg, 0.80 mmol) のエタノール (8 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を1規定塩酸にて酸性にした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (349 mg, 0.74 mmol, 93%) を白色固体として得た。

【0803】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.73 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.01 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 6.29 (1H, s), 6.89-6.96 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.30 (1H, dd,  $J=9.8, 1.7$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.19-8.26 (1H, m), 8.44 (1H, s).

mp: 174-176°C.

MS  $m/z$ : 470 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

元素分析: Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{S}$ : 理論値: C, 53.68; H, 3.22; Cl, 7.55; F, 12.13; N, 2.98; S, 6.82. 実測値: C, 53.68; H, 3.35; Cl, 7.42; F, 12.

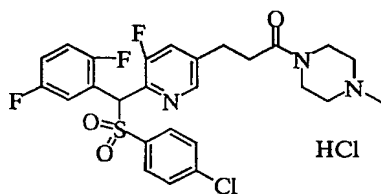
0.9; N, 3.16; S, 6.92.

【0804】

実施例 134: 3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル-5-フルオロピリジン-3-イル]-1-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロパン-1-オン塩酸塩

【0805】

【化178】



【0806】

3-[6-(4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル-5-フルオロピリジン-3-イル] プロピオン酸 (100 mg, 0.21 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、室温にて1-メチルピペラジン (0.026 ml, 0.23 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-オール (32 mg, 0.23 mmol)、4-メチルモルホリン (0.026 ml, 0.23 mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (45 mg, 0.23 mmol) を加え室温にて16時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=19:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。残渣をエタノール (3 ml) に溶解し、1規定塩酸 (0.224 ml) 加え、室温にて30分間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (111 mg, 0.19 mmol, 89%) を白色固体として得た。

【0807】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.40-3.08 (6 H, m), 2.75 (3 H, s), 2.90 (2 H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.1

9-3.50 (2H, m), 3.92-4.17 (1H, m), 4.29-4.52 (1H, m), 6.23 (1H, s), 7.24-7.39 (2H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J=10.8, 1.5$  Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 8.53 (1H, s), 10.70 (1H, s).

mp: 243-245°C.

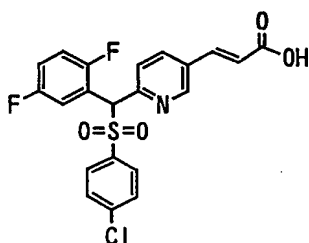
元素分析: Calcd for  $C_{26}H_{25}ClF_3N_3O_3S \cdot HCl$ : 理論値: C, 53.07; H, 4.45; Cl, 12.05; F, 9.69; N, 7.14; S, 5.45. 実測値: C, 52.81; H, 4.51; Cl, 11.74; F, 9.48; N, 7.09; S, 5.50.

#### 【0808】

実施例 135: (E)-3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリル酸

#### 【0809】

#### 【化179】



#### 【0810】

実施例 44 で得た (E)-3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリル酸メチル (460 mg, 0.991 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に 1 規定水酸化ナトリウム溶液 (3.0 ml) を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮し、粗製標記化合物を定量的に得た。得られた固体の一部を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し標記化合物 (29.4 mg, 0.0653 mmol) を無色固体として得た。



## 【0811】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.96 (1H, s), 6.52 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, td,  $J=9.0, 4.6\text{Hz}$ ), 6.99–7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, ddd,  $J=9.0, 5.6, 3.4\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

mp: 236–238°C.

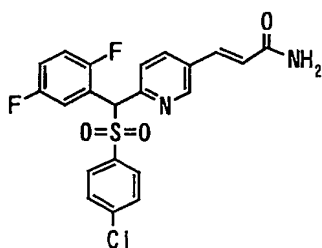
元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$ : 理論値: C, 56.07; H, 3.14; Cl, 7.88; F, 8.45; N, 3.11; S, 7.13. 実測値: C, 55.98; H, 3.21; Cl, 7.90; F, 8.45; N, 3.21; S, 7.12.

## 【0812】

実施例136: (E)-3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリルアミド

## 【0813】

【化180】



## 【0814】

(E)-3-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]アクリル酸 (370mg, 0.822mmol) をジクロロメタン (6ml) に溶解し、チオニルクロリド (2.00ml)、およびN,N-ジメチルホルムアミド (1滴) を加えた後、4時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタン (6ml)

に溶解した後、濃アンモニア水 (2.00 ml) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水、0.1規定塩酸、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた固体をエタノールより再結晶し、標記化合物 (250 mg, 0.558 mmol, 68%) を白色固体として得た。

## 【0815】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 5.79 (1H, brs), 5.95 (1H, s), 6.42 (1H, brs), 6.63 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, td,  $J=9.0, 4.4\text{ Hz}$ ), 7.00–7.07 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, ddd,  $J=9.0, 5.4, 3.2\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

mp: 219–220°C.

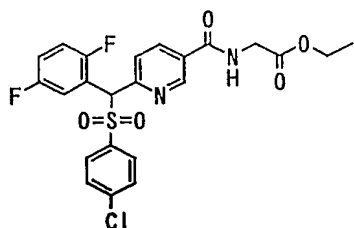
元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 56.19; H, 3.37; Cl, 7.90; F, 8.46; N, 6.24; S, 7.14. 実測値: C, 55.98; H, 3.34; Cl, 8.03; F, 8.45; N, 6.39; S, 7.23.

## 【0816】

実施例 137: N-[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチノイル]グリシンエチルエステル

## 【0817】

## 【化181】



## 【0818】

実施例50で得た[6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルボン酸 (100mg, 0.236mmol) のジクロロメタン (5ml) 溶液に、トリエチルアミン (80 $\mu$ l, 0.566mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (14mg, 0.118mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (54mg, 0.283mmol) およびグリシンエチルエステル塩酸塩 (40mg, 0.283mmol) を加え、室温にて7時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=2：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (95mg, 0.187mmol, 79%) を無色無定形物質として得た。

## 【0819】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.25 (2H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.28 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.00 (1H, s), 6.99 (1H, brs), 6.91-6.97 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.96-8.00 (1H, m), 8.18 (1H, dd,  $J=8.3, 2.2\text{Hz}$ ), 9.01 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

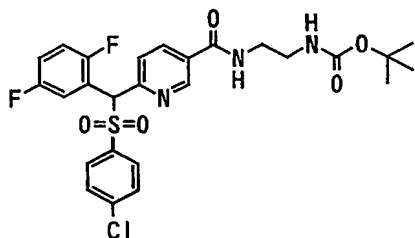
$\text{MS } m/z$ : 509 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0820】

実施例138: [2-[ [6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-カルボニル] アミノ] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル

## 【0821】

## 【化182】



## 【0822】

実施例50で得た[6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-3-イル] カルボン酸 (100mg, 0.236mmol) のジクロロメタン (5ml) 溶液に、トリエチルアミン (40μl, 0.283mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (14mg, 0.118mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (54mg, 0.283mmol) およびN-(2-アミノエチル) カルバミン酸tert-ブチル (45μl, 0.283mmol) を加え、室温にて6時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (57mg, 0.101mmol, 43%) を白色粉末として得た。

## 【0823】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 3.37-3.43 (2H, m), 3.55-3.59 (2H, m), 4.97 (1H, brs), 6.00 (1H, s), 6.92-7.05 (2H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, brs), 7.70 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.92-7.97 (1H, m), 8.17 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 9.03 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

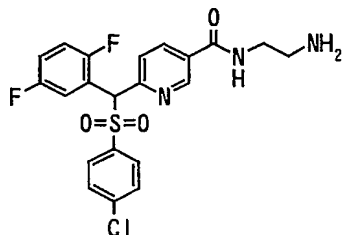
$\text{MSm/z}$ : 566 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0824】

実施例 139: N-(2-アミノエチル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ニコチンアミド

## 【0825】

## 【化183】



## 【0826】

[2-[ [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル(50mg, 0.0880mmol)のエタノール(2ml)溶液に濃塩酸(2ml)を加え、室温にて20分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、標記化合物(44mg, 0.0880mmol, quant.)を1.5塩酸塩(白色粉末)として得た。

## 【0827】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.19 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.69 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 6.27 (1H, s), 7.03-7.09 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.06-8.10 (1H, m), 8.27 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4$  Hz), 9.08 (1H, d,  $J=2.4$  Hz)。

mp:  $>250^\circ\text{C}$  (decomp.)。

元素分析: Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{HCl}$ : 理論値: C, 46.06; H, 4.14; Cl, 16.18; F, 6

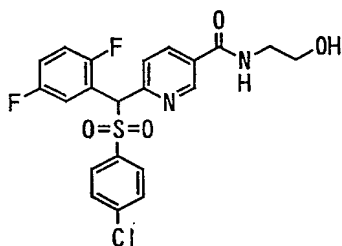
. 94 ; N, 7. 67 ; S, 5. 86. 実測値 : C, 46. 39 ; H, 3. 93 ; Cl, 16. 58 ; F, 6. 84 ; N, 7. 74 ; S, 5. 94.

## 【0828】

実施例 140 : 6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミド

## 【0829】

## 【化184】



## 【0830】

実施例 50 で得た [6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-イル]カルボン酸 (100 mg, 0.236 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (80  $\mu$ l, 0.566 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (15 mg, 0.118 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (54 mg, 0.283 mmol) およびエタノールアミン塩酸塩 (28 mg, 0.283 mmol) を加え、室温にて 17.5 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン:メタノール=30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (69 mg, 0.148 mmol, 63%) を白色粉末として得た。

## 【0831】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.38 (1H, t,  $J=4.9$  Hz), 3.65 (2H, td,  $J=5.4, 4.9$  Hz), 3.85 (2H, q,  $J=4.6$  Hz), 5.99 (1H, s), 6.77 (1H, brs), 6

. 90-6. 96 (1H, m), 7. 00-7. 06 (1H, m), 7. 42 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 56 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 70 (1H, d, J=8. 1 Hz), 7. 97-8. 01 (1H, m), 8. 15 (1H, dd, J=8. 1, 2. 2 Hz), 8. 99 (1H, d, J=2. 2 Hz).

mp: 179-181°C.

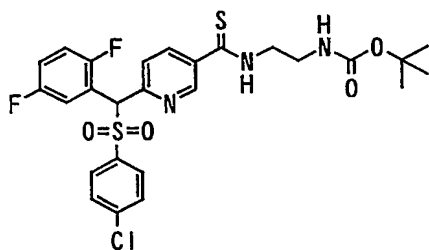
元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 理論値: C, 54. 02; H, 3. 67; Cl, 7. 59; F, 8. 14; N, 6. 00; S, 6. 87. 実測値: C, 53. 83; H, 3. 63; Cl, 7. 72; F, 8. 14; N, 6. 06; S, 7. 02.

### 【0832】

実施例 141: [2-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボチオイ]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

### 【0833】

### 【化185】



### 【0834】

アルゴン雰囲気下、実施例 138 で得た [2-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル (120 mg, 0.212 mmol) のトルエン (8 ml) 溶液に、ローソン試薬 (94 mg, 0.233 mmol) を加え、加熱還流下 1.5 時間攪拌した。冷却後溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=1:1 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (84

mg, 0.144 mmol, 68%) を黄色無定形物質として得た。

【0835】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 3.52–3.57 (2H, m), 3.82–3.86 (2H, m), 5.09 (1H, brs), 5.99 (1H, s), 6.92–6.98 (1H, m), 6.99–7.05 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.89–7.94 (1H, m), 8.21 (1H, dd,  $J=8.3, 2.2\text{ Hz}$ ), 9.06 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 9.61 (1H, brs).

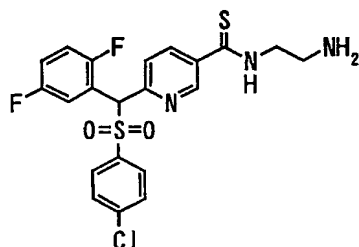
MS  $m/z$ : 582 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

【0836】

実施例 142: N-(2-アミノエチル)-6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]チオニコチンアミド

【0837】

【化186】



【0838】

[2-[[6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-3-カルボチオイル]アミノ]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (80 mg, 0.137 mmol) のエタノール (3 ml) 溶液に濃塩酸 (2 ml) を加え、室温にて 20 分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノールを加え濃縮した。これらの操作を 3 回行い、標記化合物 (76 mg, 0.137 mmol, quant.) を 1.75 塩酸塩 (黄色粉末) として得た。

【0839】



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.07-3.12 (2H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 6.46 (1H, s), 7.20-7.26 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.66 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.69 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.05-8.12 (1H, m), 8.14 (2H, brs), 8.24 (1H, dd 8.3, 2.4), 9.05 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.74 (1H, brs).

mp: 164-166°C.

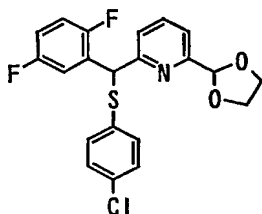
元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 1.75\text{HCl}$ : 理論値: C, 45.46; H, 3.77; Cl, 17.57; F, 6.85; N, 7.57; S, 11.56. 実測値: C, 45.02; H, 3.83; Cl, 17.37; F, 6.36; N, 7.54; S, 11.36.

#### 【0840】

実施例143: 2-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

#### 【0841】

#### 【化187】



#### 【0842】

アルゴン雰囲気下、参考例32で得た2-[(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン (2.48 g, 8.46 mmol) のジクロロメタン溶液 (30 ml) に、氷冷下トリエチルアミン (1.77 ml, 12.7 mmol)、メタンスルホニルクロリド (851  $\mu\text{l}$ , 11.0 mmol) を加えて、室温で3.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し

た。溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧下濃縮した。

残渣 (2.14 g, 5.76 mmol) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、4-クロロベンゼンチオール (1.0 g, 6.91 mmol)、炭酸カリウム (1.19 g, 8.64 mmol) を加えて 50℃ で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (2.12 g, 5.05 mmol, 88%) を淡黄色油状物質として得た。

【0843】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.06–4.20 (4 H, m), 5.84 (1 H, s), 5.89 (1 H, s), 6.86–6.96 (2 H, m), 7.17 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.43 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.44–7.48 (1 H, m), 7.69 (1 H, t,  $J=7.8$  Hz).

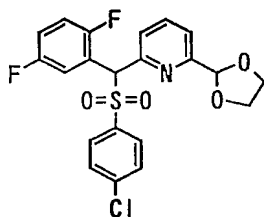
$\text{MS } m/z$ : 420 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

【0844】

実施例 144: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン

【0845】

【化188】



【0846】

2-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(2.40g, 5.72mmol)のメタノール(40ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(200mg)、30%過酸化水素水(20ml)を加えて5日間攪拌した。水を加え析出した固体をろ取し、残渣を水で洗浄した。残渣を酢酸エチルに溶解させ水および飽和食塩水で順じ洗浄した。有機層を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチルで洗浄して、標記化合物(2.09g, 4.63mmol, 81%)を白色粉末として得た。

## 【0847】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.05-4.17 (4H, m), 5.73 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.93-7.05 (2H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.50-7.53 (1H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=7.6, 1.0\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.91-7.95 (1H, m).

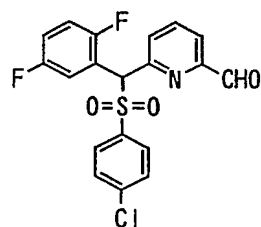
$\text{MS m/z}$ : 452 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0848】

実施例145: 「6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル」カルバルデヒド

## 【0849】

## 【化189】



## 【0850】

2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(2.05g, 4.

5.4 mmol) の 1, 4-ジオキサン (40 ml) 溶液に濃塩酸 (10 ml) を加えて室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (1.85 g, 4.54 mmol, quant.) を白色粉末として得た。

## 【0851】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.05 (1H, s), 6.92–6.98 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.90 (1H, dd,  $J=7.1, 2.0$  Hz), 7.93–7.99 (2H, m), 8.04–8.09 (1H, m), 10.00 (1H, s).

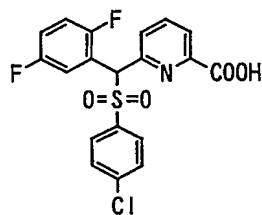
MS  $m/z$ : 408 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0852】

実施例 146: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピコリン酸

## 【0853】

## 【化190】



## 【0854】

[6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] カルバルデヒド (390 mg, 0.956 mmol) のギ酸 (5 ml) 溶液に、30%過酸化水素水 (325  $\mu\text{l}$ , 2.87 mmol) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応溶液に水を加えろ過し、残渣を水で洗浄した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾

燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノールから再結晶し、標記化合物 (310 mg, 0.731 mmol, 77%) を白色粉末として得た。

## 【0855】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.01 (1H, s), 6.93–6.99 (1H, m), 7.04–7.10 (1H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.78–7.82 (1H, m), 7.99 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.06 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J=7.8$  Hz).

mp: 200–201°C.

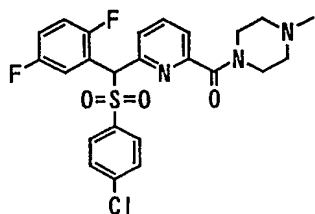
元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$ : 理論値: C, 53.84; H, 2.85; Cl, 8.37; F, 8.97; N, 3.30; S, 7.57. 実測値: C, 53.55; H, 2.80; Cl, 8.23; F, 9.00; N, 3.55; S, 7.68.

## 【0856】

実施例 147: 「6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル」(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン

## 【0857】

【化191】



## 【0858】

6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピコリン酸 (130 mg, 0.307 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、N-メチルモルホリン (41  $\mu\text{l}$ , 0.368 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (13 mg, 0.368 mmol)、1-エチルー

3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (71 mg, 0.368 mmol) および 1-メチルピペラジン (40  $\mu$ l, 0.368 mmol) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=30：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (40 mg, 0.0791 mmol, 26%) を白色無定形物質として得た。

## 【0859】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.36 (3H, s), 2.44–2.65 (4H, m), 3.48–4.00 (4H, m), 5.91 (1H, s), 6.87–6.94 (1H, m), 6.98–7.05 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.55–7.60 (3H, m), 7.74 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.85 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 8.06–8.13 (1H, m).

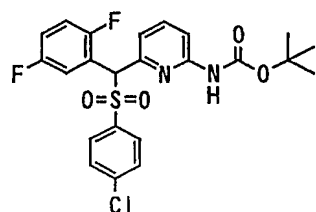
FAB-MS: 506.1085 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  として、計算値: 506.1117).

## 【0860】

実施例 148: 6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル

## 【0861】

## 【化192】



## 【0862】

アルゴン雰囲気下、実施例 146 で得た 6-[ (4-クロロフェニルスルホニル

ル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピコリン酸 (600 mg, 1.42 mmol) の *tert*-ブタノール (2 ml) とトルエン (10 ml) の混合溶液に、ジフェニルリン酸アジド (428  $\mu$ l, 2.00 mmol), トリエチルアミン (394  $\mu$ l, 2.83 mmol) を加え加熱還流下 23 時間攪拌した。冷却後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (380 mg, 0.768 mmol, 54%) を淡黄色無定形物質として得た。

## 【0863】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (9H, s), 5.76 (1H, s), 6.90–6.95 (1H, m), 6.99–7.05 (1H, m), 7.14 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.19 (1H, br s), 7.40 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J=8.3, 7.3$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.01–8.05 (1H, m).

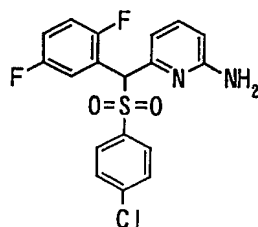
MS  $m/z$ : 495 ( $M^++H$ ).

## 【0864】

実施例 149: 6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イルアミン

## 【0865】

## 【化193】



## 【0866】

[6-[(4-クロロフェニルスルホニル) (2, 5-ジフルオロフェニル)

メチル] ピリジン-2-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (370 mg, 0.748 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に濃塩酸 (5 ml) を加え、室温にて6時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られ残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (210 mg, 0.537 mmol, 71%) を白色粉末として得た。

## 【0867】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.46 (2H, brs), 5.72 (1H, s), 6.45 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.91-7.03 (2H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.39-7.43 (1H, m), 7.56 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.98-8.03 (1H, m).

mp: 183-184°C.

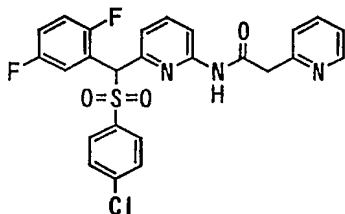
元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 54.76; H, 3.32; Cl, 8.98; F, 9.62; N, 7.10; S, 8.12. 実測値: C, 54.46; H, 3.22; Cl, 8.82; F, 9.55; N, 7.07; S, 8.11.

## 【0868】

実施例 150: N-[6-[ (4-クロロフェニルスルホニル) (2,5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] -2-(ピリジン-2-イル) アセトアミド

## 【0869】

【化194】



## 【0870】



6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミン(74 mg, 0.187 mmol)のジクロロメタン(5 ml)溶液に、N-メチルモルホリン(90  $\mu$ l, 0.818 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(11 mg, 0.313 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(60 mg, 0.312 mmol)および2-ピリジル酢酸塩酸塩(54 mg, 0.312 mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(48 mg, 0.0934 mmol, 50%)を白色無定形物質として得た。

## 【0871】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 3.95 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.82 (1H, s), 6.92-6.96 (1H, m), 6.98-7.08 (1H, m), 7.21 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.25-7.33 (3H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.66-7.73 (2H, m), 8.07-8.11 (1H, m), 8.20 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J=4.4$  Hz).

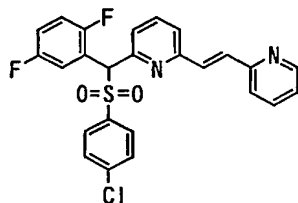
FAB-MS: 514.0800 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として、計算値: 514.0804).

## 【0872】

実施例151: (E)-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(2-ピリジン-2-イルビニル)ピリジン

## 【0873】

## 【化195】



## 【0874】

実施例145で得た6-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルバルデヒド(100mg, 0.245mmol)の1,4-ジオキサン(5ml)溶液に、トリフェニル(2-ピリジルメチル)ホスホニウムクロリド塩酸塩(336mg, 0.773mmol)、トリエチルアミン(215 $\mu$ l, 1.55mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順じ洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=4：1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物(202mg, 0.418mmol, 81%)を無色無定形物質として得た。

## 【0875】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.99 (1H, s), 6.98-7.08 (2H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.37-7.48 (6H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 7.69-7.75 (2H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 8.65 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ).

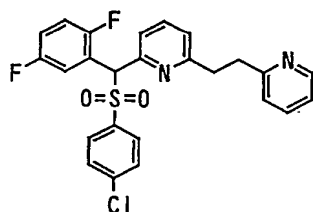
FAB-MS: 483.0739 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として、計算値: 483.0746).

## 【0876】

実施例152: 2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(2-ピリジン-2-イルエチル)ピリジン

## 【0877】

## 【化196】



## 【0878】

(E)-2-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(2-ピリジン-2-イルビニル)ピリジン (180 mg, 0.373 mmol) のエタノール (5 ml) と 1,4-ジオキサン (2 ml) の混合溶液に、ラネーニッケルのエタノール懸濁液 (1 ml) を加え、1気圧の水素雰囲気下で1.5時間激しく攪拌した。反応溶液をろ過した後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=3：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、ヘキサン：酢酸エチルから再結晶し標記化合物 (110 mg, 0.227 mmol, 61%) を白色粉末として得た。

## 【0879】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.13-3.23 (4H, m), 5.92 (1H, s), 6.93-7.06 (2H, m), 7.07-7.12 (3H, m), 7.37-7.40 (3H, m), 7.52-7.60 (4H, m), 8.05-8.09 (1H, m), 8.52 (1H, d,  $J=3.7\text{ Hz}$ ).

mp: 88-89°C.

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 理論値: C, 61.92; H, 3.95; Cl, 7.31; F, 7.84; N, 5.78; S, 6.61. 実測値: C, 61.84; H, 4.08; Cl, 7.26; F, 7.69; N, 5.90; S, 6.75.

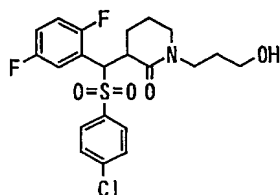
## 【0880】

実施例153: 3-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロ

## フェニル) メチル] -1- (3-ヒドロキシプロピル) ピペリジン-2-オン

【0881】

【化197】



【0882】

アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ において参考例1で得た2-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-1,4-ジフルオロベンゼン(63.0mg, 0.208mmol)の1,2-ジメトキシエタン溶液(2ml)にn-ブチルリチウム(1.56Mヘキサン溶液, 0.140ml, 0.218mmol)を加えた後、 $-78^{\circ}\text{C}$ で5分間攪拌した。参考例34で得た3-ブromo-1-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]ピペリジン-2-オン(72.8mg, 0.208mmol)を加えた後、反応液を室温で15時間攪拌した。反応液を $0^{\circ}\text{C}$ に冷却し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、低極性シリル保護体(30.0mg)、および高極性シリル保護体(30.0mg)をそれぞれ無色油状物質として得た。得られた高極性シリル保護体(30.0mg)をテトラヒドロフラン(3ml)に溶解しフッ化水素-ピリジン(0.5ml)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=2:3溶出部より得た分画を濃縮し、白色固体物質を得た。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物(11.8mg, 0.0258mmol, 12%)を無色針状結晶として得た。

【0883】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-1.60 (2H, m), 1.88-2.08 (3H, m), 2.70-2.77 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.20-3.36 (5H, m), 3.62 (1H, ddd,  $J=13.7, 9.0, 4.6\text{ Hz}$ ), 3.70-3.78 (1H, m), 5.71-5.73 (1H, m), 6.86 (1H, td,  $J=9.0, 4.6\text{ Hz}$ ), 6.96-7.02 (1H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.55-7.62 (3H, m).

mp: 120-121°C.

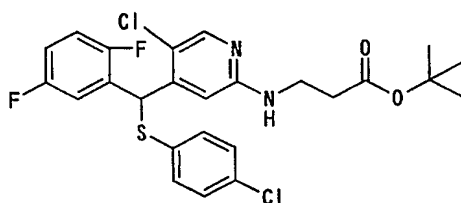
FAB-MS: 458.0966 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{NO}_4\text{S}$ として、計算値: 458.1004).

#### 【0884】

実施例154: 3-[「5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピオン酸tert-ブチル

#### 【0885】

#### 【化198】



#### 【0886】

$\beta$ -アラニンtert-ブチルエステル塩酸塩 (1.5g) を少量の飽和炭酸カリウム水溶液に溶解して、塩化メチレンで抽出した。これを乾燥、濃縮してフリーの $\beta$ -アラニンtert-ブチルエステルを720mg得た。これと、実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (300mg, 0.72mmol) の1,4-ジオキサン (2.0ml) 溶液をアルゴン雰囲気下120°Cで4日間撹拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で

洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）により精製して、標記化合物（79 mg, 16%）を油状物質として得た。

## 【0887】

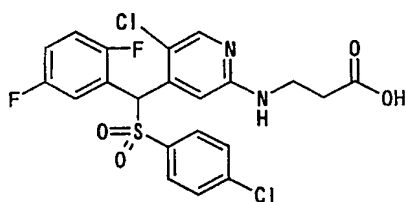
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 2.52 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.58 (2H, q,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.95 (1H, br), 5.96 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.9–7.05 (2H, m), 7.11 (1H, m), 7.22 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s).  
MS: 525 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0888】

実施例 155: 3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピオン酸

## 【0889】

## 【化199】



## 【0890】

3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピオン酸 tert-ブチル (79 mg) のメタノール (6 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30%過酸化水素水 (3 ml) を加えて、16時間攪拌した。酢酸エチル (60 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮して得た残渣に、トリフルオロ酢酸 (1.0 ml) を加えて1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下留去した後に、残渣を

水-エタノール (1:1) に溶解した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.2 ml) を加えて塩基性とした後に、硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて、混合液を酢酸エチル (80 ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をエーテル中で結晶化して、標記化合物 (61 mg, 81%) を 0.5 水和物として得た。

## 【0891】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.6 (2H, m), 3.72 (2H, m), 6.11 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.46 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.94 (1H, s).

mp: 200-205°C.

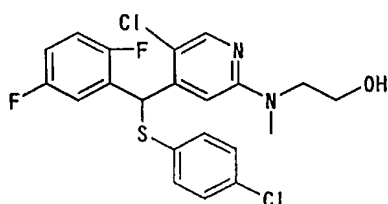
元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 49.42; H, 3.36; N, 5.49; S, 6.28; Cl, 13.89; F, 7.44. 実測値: C, 49.51; H, 3.28; N, 5.52; S, 6.35; Cl, 13.75; F, 7.77.

## 【0892】

実施例 156: 2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル](メチル)アミノ]  
エタノール

## 【0893】

【化200】



## 【0894】

実施例 54 で得た 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(

2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン (200 mg, 0.48 mmol) とメチルアミノエタノール (200  $\mu$ l) の1, 4-ジオキサン (2.0 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下110℃で3日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) により精製して、標記化合物 (164 mg, 75%) を油状物質として得た。

## 【0895】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.07 (3H, s), 3.73 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 3.85 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 5.99 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.91–7.12 (3H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.00 (1H, s).

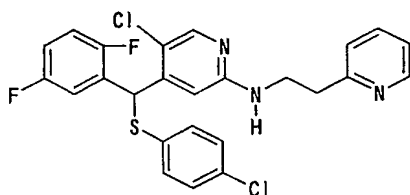
MS  $m/z$ : 455 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【0896】

実施例157: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ]ピリジン

## 【0897】

【化201】



## 【0898】

実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (150 mg, 0.36 mmol) と2-ピリジン-2-イルエチルアミン (400  $\mu$ l) の1, 4-ジオキサン (1.5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下120℃で5日間攪拌した。室温まで



冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製して、標記化合物（126mg，70%）を油状物質として得た。

## 【0899】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.07 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 3.71 (2H, q,  $J=6.4$  Hz), 5.24 (1H, br), 5.96 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.93–7.30 (9H, m), 7.61 (1H, dt,  $J=2.0, 7.6$  Hz), 8.01 (1H, s), 8.56 (1H, m).

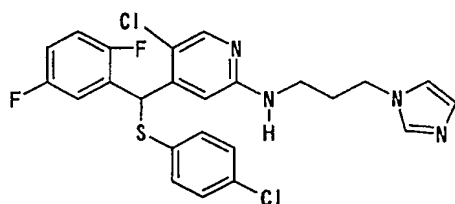
$\text{MS m/z}$ : 502 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0900】

実施例158：5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]ピリジン

## 【0901】

## 【化202】



## 【0902】

実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(200mg, 0.48mmol)と3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミン(400 $\mu$ l)の1,4-ジオキサン(1.5ml)溶液をアルゴン雰囲気下120℃で5日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製して、標記化合物(94mg, 39%)を油状物質として得た。

## 【0903】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.11 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.11 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.86 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.95-7.26 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.21 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, m), 8.02 (1H, s).

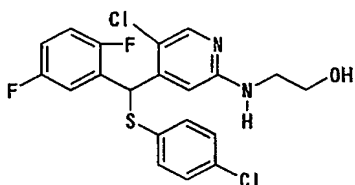
$\text{MS m/z}$ : 505 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0904】

実施例 159: 2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エタノール

## 【0905】

## 【化203】



## 【0906】

実施例 54 で得た 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (180mg, 0.43mmol) とアミノエタノール (300 $\mu$ l) の 1, 4-ジオキサン (1.5ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 120℃ で 64 時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製して、標記化合物 (106mg, 56%) を油状物質として得た。

## 【0907】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.00 (1H, br), 3.51 (2H, br), 3.81 (2H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 5.05 (1H,

br), 5.95 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.92-7.06 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.23 (4H, s), 7.99 (1H, s).

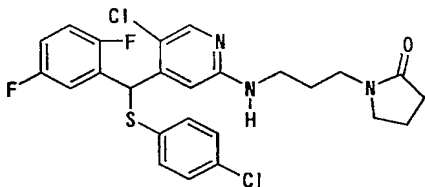
MS m/z: 441 (M<sup>+</sup>+H).

### 【0908】

実施例 160: 1-[3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピル]ピロリジン-2-オン

### 【0909】

#### 【化204】



### 【0910】

実施例 54 で得た 2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (200 mg, 0.48 mmol) と 1-(3-アミノプロピル)ピロリジン-2-オン (400 μl) の 1,4-ジオキサン (1.5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 120℃ で 17 時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製して、標記化合物 (68 mg, 27%) を油状物質として得た。

### 【0911】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.41 (2H, m), 3.30-3.40 (6H, m), 5.53 (1H, br), 5.94 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.90-7.03 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.22 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.99 (1H, s).

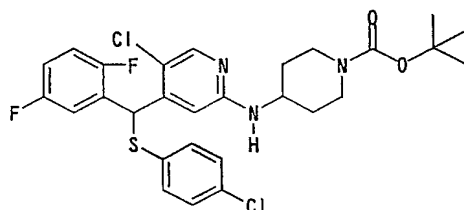
MS m/z : 522 (M<sup>+</sup>+H) .

【0912】

実施例 161 : 4- [ [5-クロロ-4- [ (4-クロロフェニルチオ) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] アミノ] ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

【0913】

【化205】



【0914】

実施例 54 で得た 2, 5-ジクロロ-4- [ (4-クロロフェニルチオ) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン (300 mg, 0.48 mmol) と 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル (600 mg) の 1, 4-ジオキサン (2.2 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 120℃ で 5 日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、標記化合物 (36 mg, 9%) を油状物質として得た。

【0915】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.34 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.98 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.79 (1H, m), 4.11 (2H, m), 4.58 (1H, br), 5.95 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.93-7.04 (2H, m), 7.12 (1H, m), 7.22 (4H, s), 8.01 (1H, s) .

MS m/z : 580 (M<sup>+</sup>+H) .

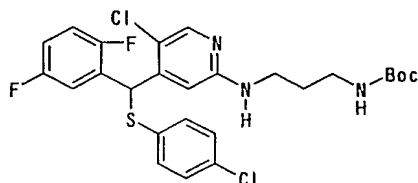
【0916】

実施例 162 : 3- [ [5-クロロ-4- [ (4-クロロフェニルチオ) - (2,

、5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] アミノ] プロピルカルバミン酸t-ブチル

【0917】

【化206】



【0918】

実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(300mg, 0.48mmol)と(3-アミノプロピル)カルバミン酸t-ブチル(400 $\mu$ l)の1, 4-ジオキサン(1.5ml)溶液をアルゴン雰囲気下120℃で2日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製して、標記化合物(71mg, 27%)を油状物質として得た。

【0919】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.38 (2H, m), 4.85 (1H, br), 5.10 (1H, br), 5.95 (1H, s), 6.96-7.04 (2H, m), 7.12 (1H, m), 7.22 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, s).

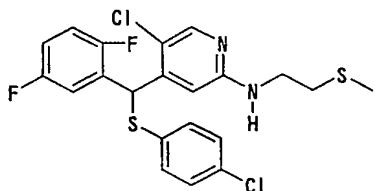
$\text{MS m/z}$ : 554 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【0920】

実施例163: 「[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(2-メチルチオエチル)アミノ]ピリジン

【0921】

## 【化 207】



## 【0922】

実施例 54 で得た 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (200 mg, 0.48 mmol) と 2-メチルチオエチルアミン (200  $\mu$ l) の 1, 4-ジオキサン (1.5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 120℃ で 2 日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、標記化合物 (29 mg, 13%) を油状物質として得た。

## 【0923】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.12 (3H, s), 2.74 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 3.52 (2H, m), 4.98 (1H, br), 5.96 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.92-7.05 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.23 (4H, m), 8.02 (1H, s).

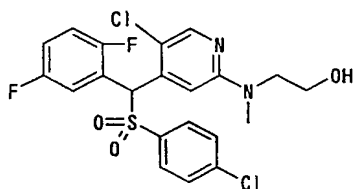
MS  $m/z$ : 471 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【0924】

実施例 164: 2-[[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル](メチル)アミノ]エタノール

## 【0925】

## 【化208】



## 【0926】

実施例156で得た2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル](メチル)アミノ]エタノール(160mg, 0.35mmol)のメタノール(6ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル(60ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、ヘキサン-エタノールより結晶化して標記化合物(162mg, 95%)を針状晶として得た。

## 【0927】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.20 (3H, s), 3.7-3.85 (2H, m), 3.89 (2H, m), 6.14 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.42 (1H, br), 7.44 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, s).

mp: 88-89°C.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 50.82; H, 3.86; N, 5.64; S, 6.46; Cl, 12.29; F, 7.66. 実測値: C, 51.16; H, 3.66; N, 5.78; S, 6.62; Cl, 14.32; F, 7.73.

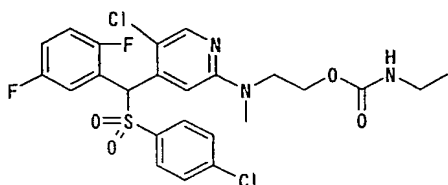
## 【0928】

実施例165: 2-[[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)

— (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] (メチル) ア  
ミノ] エチル=エチルカルバマート

【0929】

【化209】



【0930】

2- [[5-クロロ-4- [(4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] (メチル) アミノ] エタノール (73 mg, 0.15 mmol) の塩化メチレン (1.0 ml) 溶液に、ピリジン (0.5 ml) を加え、エチルイソシアナート (100  $\mu$ l) を加えて、19時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) により精製し、標記化合物 (65 mg, 74%) を油状物質として得た。

【0931】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.19 (3H, s), 3.20 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.40 (1H, m), 5.15 (1H, br), 6.16 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.45 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.03 (1H, s).

EI-MS: 557.0714 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  として、計算値: 557.0754).

【0932】

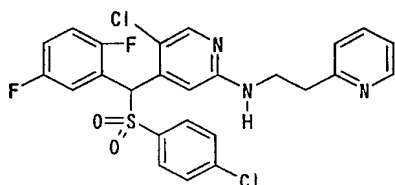
実施例166: 5-クロロ-4- [(4-クロロフェニルスルホニル) - (2,



5-ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - [2 - (ピリジン-2-イル) エチル  
アミノ] ピリジン

【0933】

【化210】



【0934】

実施例157で得た5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ]ピリジン(120mg, 0.35mmol)のメタノール(6ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、2日間攪拌した。酢酸エチル(80ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製し、標記化合物(43mg, 33%)をアモルファスとして得た。

【0935】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.19 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.81 (2H, m), 5.51 (1H, br), 6.13 (1H, s), 6.91 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.60 (1H, m).

FAB-MS: 534.0651 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として、計算値: 534.0621).

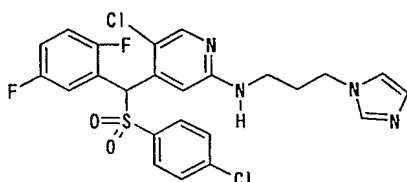
【0936】

実施例167: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,

5-ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - [3 - (イミダゾール-1-イル) プ  
ロピルアミノ] ピリジン

【0937】

【化211】



【0938】

実施例158で得た5-クロロ-4-[ (4-クロロフェニルチオ) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 2 - [3 - (イミダゾール-1-イル) プロピルアミノ] ピリジン (94 mg, 0.19 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30% 過酸化水素水 (3 ml) を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル (80 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (7% メタノール-クロロホルム) により精製し、標記化合物 (5 mg, 5%) を油状物質として得た。

【0939】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20 (2H, m), 3.44 (2H, m), 4.32 (2H, m), 5.77 (1H, br), 6.13 (1H, s), 6.91 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.44 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, m), 7.65 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.97 (s, 1H), 8.05 (1H, s), 8.89 (1H, s).

FAB-MS: 537.0737 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として、計算値: 537.0730).

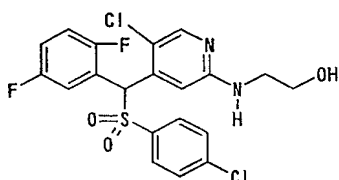
【0940】

実施例168: 2 - [ [5-クロロ-4 - [ (4-クロロフェニルスルホニル)

— (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] アミノ] エタ  
ノール

【0941】

【化212】



【0942】

実施例 159 で得た 2- [[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-  
(2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] アミノ] エタ  
ノール (143 mg, 0.33 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、七モ  
リブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30%過酸化水素水 (  
3 ml) を加えて、17時間攪拌した。酢酸エチル (60 ml) で希釈した後に  
、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカ  
ゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により精製し、エタ  
ノールより結晶化して標記化合物 (98 mg, 63%) を針状晶として得た。

【0943】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.60 (2H, m), 3.87  
(2H, m), 5.53 (1H, br), 6.11 (1H, s), 6.92 (1  
H, m), 7.03 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.45 (2H, d  
,  $J=8.8$  Hz), 7.48 (1H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.8$   
Hz), 7.96 (1H, s).

mp: 168–169°C.

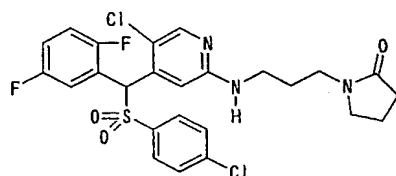
元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 50.75; H, 3.4  
1; N, 5.92; S, 6.77; Cl, 14.98; F, 8.03. 実測値:  
C, 50.33; H, 3.40; N, 5.95; S, 6.90; Cl, 14.9  
3; F, 8.04.

## 【0944】

実施例 169: 1-[3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホ  
ニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ  
]プロピル]ピロリジン-2-オン

## 【0945】

【化 213】



## 【0946】

実施例 160 で得た 1-[3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニル  
チオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ  
]プロピル]ピロリジン-2-オン (143 mg, 0.33 mmol) のメタノ  
ール (6 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を  
加え、30%過酸化水素水 (3 ml) を加えて、17 時間攪拌した。酢酸エチル  
(60 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下  
濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (2%メタノール-酢酸エ  
チル) により精製し、エーテルより結晶化して標記化合物 (42 mg, 60%)  
を針状晶として得た。

## 【0947】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.82 (2H, m), 2.05  
(2H, m), 2.43 (2H, m), 3.35-3.50 (6H, m), 5.  
53 (1H, br), 6.12 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.02  
(1H, m), 7.23 (1H, s), 7.42 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)  
, 7.53 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.96 (  
1H, s).

mp: 78-80°C.

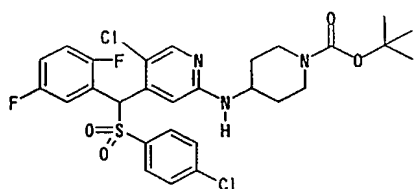
元素分析:  $C_{25}H_{23}Cl_2F_2N_3O_3S$ : 理論値: C, 54.16; H, 4.18; N, 7.58; S, 5.78; Cl, 12.79; F, 6.85. 実測値: C, 54.15; H, 4.37; N, 7.39; S, 5.60; Cl, 12.20; F, 6.64.

## 【0948】

実施例 170: 4-[ [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

## 【0949】

## 【化 214】



## 【0950】

実施例 161 で得た 4-[ [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル (41 mg, 0.070 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30% 過酸化水素水 (3 ml) を加えて、20 時間攪拌した。酢酸エチル (80 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) により精製して標記化合物 (41 mg, 95%) を油状物質として得た。

## 【0951】

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.43 (2H, m), 1.47 (9H, s), 2.04 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.88 (1H, m), 4.08 (2H, m), 6.08 (1H, s), 6.89 (1H, m)

, 7.02 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.46 (1H, m), 7.58 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.96 (1H, s).

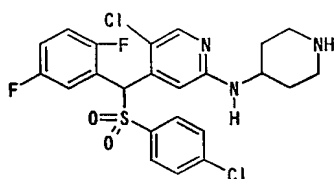
MS m/z: 612 (M<sup>+</sup>+H).

# 【0952】

実施例 171: 4-[ [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピペリジン二塩酸塩

# 【0953】

## 【化215】



# 【0954】

4-[ [5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル (41 mg, 0.067 mmol) に 20% 塩酸-メタノール溶液を加えて 2 時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮して得た残渣をクロロホルムに溶解し再び濃縮した。得られた非晶質体を減圧下乾燥して標記化合物 (34 mg, 84%) を得た。

# 【0955】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.90 (2H, m), 2.33 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.52 (2H, m), 4.10 (1H, m), 6.28 (1H, s), 7.09 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.75 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.89 (1H, s), 8.05 (1H, s).

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S · 2HCl · H<sub>2</sub>O: 理論値: C, 45

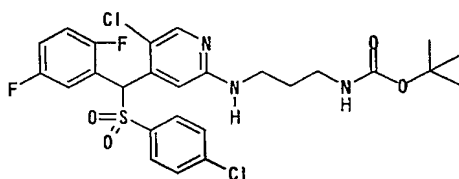
. 79; H, 4.18; N, 6.96; S, 5.31; Cl, 23.50; F, 6.30. 実測値: C, 45.48; H, 4.17; N, 7.2; S, 5.24; Cl, 22.82; F, 6.02.

## 【0956】

実施例 172: 3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピルカルバミン酸 t-ブチル

## 【0957】

## 【化 216】



## 【0958】

実施例 162 で得た 3-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピルカルバミン酸 t-ブチル (70 mg, 0.13 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (30 mg) を加え、30%過酸化水素水 (3 ml) を加えて、20 時間攪拌した。酢酸エチル (80 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) により精製して標記化合物 (61 mg, 82%) を油状物質として得た。

## 【0959】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.77 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.42 (2H, m), 4.89 (1H, br), 5.36 (1H, br), 6.10 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.42 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, m), 7.59 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, s).

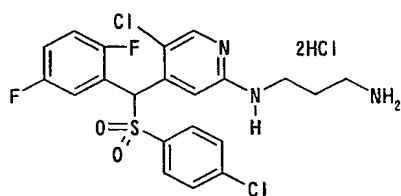
MS m/z : 586 ( $M^+ + H$ ) .

【0960】

実施例 173 : N- [5-クロロ-4- [ (4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] プロパン-1, 3-ジアミン二塩酸塩

【0961】

【化 217】



【0962】

3- [ [5-クロロ-4- [ (4-クロロフェニルスルホニル) - (2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-イル] アミノ] プロピルカルバミン酸 t-ブチル (70 mg, 0.13 mmol) に 20% 塩酸-メタノール溶液 (2 ml) を加えて 2 時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮して得た残渣をエタノールから結晶化して標記化合物を白色固体 (42 mg, 83%) として得た。

【0963】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.83 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.33 (2H, m), 6.16 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.69 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.05 (1H, s) .

mp : 193-195°C.

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl}$  : 理論値: C, 45.10; H, 3.78; N, 7.51; S, 5.73; Cl, 25.36; F, 6.79. 実測値: C, 44.55; H, 3.74; N, 7.52; S, 5.73; Cl, 25.09; F, 6.73.

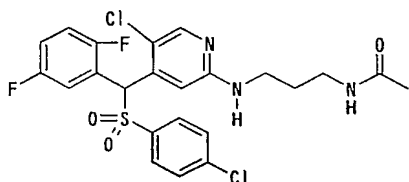
【0964】



実施例 174: N-[3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピル]アセトアミド

【0965】

【化218】



【0966】

N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 (47 mg, 0.084 mmol) の塩化メチレン溶液 (5.0 ml) にピリジン (17  $\mu$ l, 0.34 mmol)、無水酢酸 (9.5  $\mu$ l, 0.10 mmol) を加えて1時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、標記化合物 (35 mg, 79%) を得た。これをエーテル中で結晶化して、白色固体 (27 mg) を得た。

【0967】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80 (2H, m), 2.02 (3H, s), 3.36 (2H, m), 3.45 (2H, m), 5.25 (1H, br), 6.12 (1H, s), 6.15 (1H, m), 6.93 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.97 (1H, s)

mp: 103-105°C.

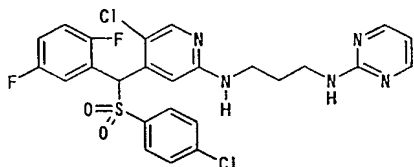
FAB-MS: 528.0740 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  として、計算値: 528.0727).

【0968】

実施例 175: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]-N'-(ピリミジン-2-イル)プロパン-1,3-ジアミン

【0969】

【化219】



【0970】

実施例 173 で得た N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 (76 mg, 0.136 mmol) の 1,4-ジオキサン溶液 (1.0 ml) にトリエチルアミン (76  $\mu$ l, 0.54 mmol)、2-クロロピリミジン (23 mg, 0.20 mmol) を加えて 80℃ で 19 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後に、酢酸エチルで希釈した。これを水、飽和食塩水で洗浄して、乾燥した。これを濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) で精製し、標記化合物 (50 mg, 65%) を得た。これをエタノール中で結晶化して、白色固体 (36 mg) を得た。

【0971】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.94 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.59 (2H, m), 5.33 (1H, br), 5.60 (1H, br), 6.12 (1H, s), 6.56 (1H, t,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.44 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, s), 8.32 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ).

mp: 176-178℃.

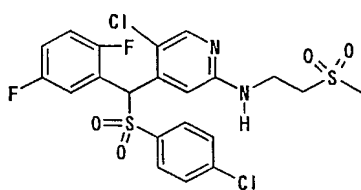
FAB-MS: 564. 0811 ( $C_{25}H_{22}Cl_2F_2N_5O_2S$ として、計算値: 564. 0839).

## 【0972】

実施例 176: 「[5-クロロ-4-「(4-クロロフェニルスルホニル)-2,5-ジフルオロフェニル」メチル]-2-(2-メチルスルホニルエチル)アミノ」ピリジン

## 【0973】

## 【化220】



## 【0974】

実施例 163 で得た [ [5-クロロ-4-「(4-クロロフェニルチオ)-2,5-ジフルオロフェニル」メチル]-2-(2-メチルチオエチル)アミノ ] ピリジン (29 mg, 0.061 mmol) のメタノール (3 ml) 溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (15 mg) を加え、30%過酸化水素水 (1.5 ml) を加えて、20時間攪拌した。酢酸エチル (80 ml) で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により精製し、エーテルより結晶化して標記化合物 (24 mg, 73%) を白色固体として得た。

## 【0975】

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.98 (3H, s), 3.37 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.94 (2H, m), 5.38 (1H, m), 6.10 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.42 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.45 (1H, m), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.00 (1H, s).

mp: 134-136°C.

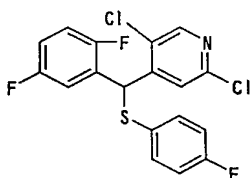
元素分析:  $C_{21}H_{18}Cl_2F_2N_2O_4S$ : 理論値: C, 47.11; H, 3.39; N, 5.23; S, 11.98. 実測値: C, 46.80; H, 3.35; N, 5.30; S, 11.84.

【0976】

実施例177: 2, 5-ジクロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピリジン

【0977】

【化221】



【0978】

参考例24で得た2, 5-ジクロロ-4-[(2, 5-ジフルオロフェニル)-ヒドロキシメチル]ピリジン (1.22 g, 4.8 mmol) を塩化チオニル (5.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え4時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣に1, 4-ジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、4-フルオロベンゼンチオール (730 mg, 5.7 mmol) と炭酸カリウム (2.07 g, 15 mmol) を窒素雰囲気下加えて室温で24時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル (120 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をエタノール中で結晶化させて、標記化合物 (950 mg, 49%) を無色針状晶として得た。

【0979】

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.92 (1H, s), 6.94-7.04 (4H, m), 7.19 (1H, m), 7.33-7.4 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.33 (1H, s).

mp: 95-97°C.

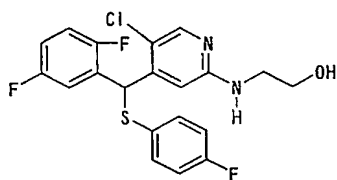
MS m/z : 400 ( $M^{++1}$ )

【0980】

実施例 178 : 2-[[5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エタノール

【0981】

【化222】



【0982】

2,5-ジクロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピリジン (200 mg, 0.50 mmol) とアミノエタノール (300  $\mu$ l) の 1,4-ジオキサン (1.5 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 120℃ で 2 日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により精製して、標記化合物 (120 mg, 56%) を油状物質として得た。

【0983】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.53 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.95 (1H, br), 5.89 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.90-7.00 (4H, m), 7.16 (1H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.99 (1H, s).

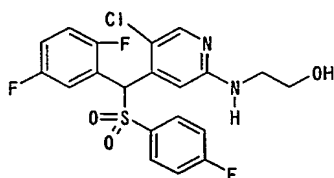
MS m/z : 425 ( $M^{++H}$ ).

【0984】

実施例 179 : 2-[[5-クロロ-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルスルホニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エタノール

【0985】

## 【化 223】



## 【0986】

2-〔5-クロロ-4-〔(2,5-ジフルオロフェニル)-(4-フルオロフェニルチオ)メチル〕ピリジン-2-イルアミノ〕エタノール(119mg, 0.27mmol)のメタノール(6ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(30mg)を加え、30%過酸化水素水(3ml)を加えて、19時間攪拌した。酢酸エチル(80ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により精製し、エタノールより結晶化して標記化合物(65mg, 56%)を針状晶として得た。

## 【0987】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.61 (2H, m), 3.88 (2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.09 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.95 (1H, s).

mp: 157-158°C.

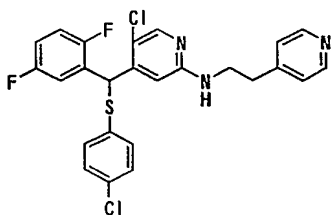
元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 理論値: C, 52.58; H, 3.53; N, 6.13; S, 7.02; Cl, 7.76; F, 12.48. 実測値: C, 52.18; H, 3.51; N, 6.19; S, 7.10; Cl, 7.82; F, 12.38.

## 【0988】

実施例 180: 5-クロロ-4-〔(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル〕-2-〔2-(ピリジン-4-イル)エチルアミノ〕ピリジン

【0989】

【化224】



【0990】

実施例54で得た2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン(220mg, 0.528mmol)および4-(2-アミノエチル)ピリジン(400 $\mu$ l)のジオキサン(1.5ml)溶液を封管中120℃にて3日間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:30)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(114mg, 0.227mmol, 43%)を無色油状物質として得た。

【0991】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.54-3.65 (2H, m), 4.70-4.81 (1H, m), 5.96 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.90-7.03 (2H, m), 7.05-7.16 (3H, m), 7.22 (4H, s), 8.03 (1H, s), 8.53 (2H, d,  $J=6.1$  Hz).

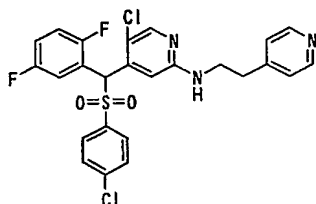
MS  $m/z$ : 501 ( $\text{M}^+$ ).

【0992】

実施例181：5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2-(ピリジン-4-イル)エチルアミノ]ピリジン

【0993】

## 【化 225】



## 【0994】

5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[2-(ピリジン-4-イル)エチルアミノ]ピリジン(110mg, 0.219mmol)のメタノール(6ml)溶液に氷冷にて30%過酸化水素水(3ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(34mg)を加えた。反応液を室温にて22時間攪拌後、メタノールを減圧にて留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(=2:3)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(102mg, 0.191mmol, 87%)を淡黄白色固体として得た。得られた固体をジイソプロピルエーテル-ヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(87mg)を白色粉末として得た。

## 【0995】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.96 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.68 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.72 (1H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 6.12 (1H, s), 6.89-6.96 (1H, m), 6.98-7.08 (1H, m), 7.20 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, s), 7.40-7.50 (3H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 8.56 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ).  
mp: 148-150°C.

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}$ : 理論値: C, 56.19; H, 3.58; N, 7.86; Cl, 13.27; F, 7.11; S, 6.00. 実測値:



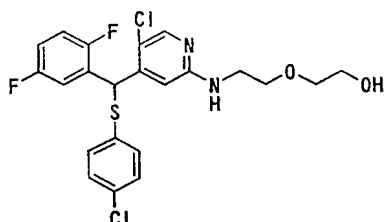
C, 56.01; H, 3.57; N, 7.93; Cl, 13.27; F, 7.04; S, 6.16.

## 【0996】

実施例 182: 2-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]エトキシ]エタノール

## 【0997】

## 【化226】



## 【0998】

実施例 54 で得た 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (210 mg, 0.504 mmol) および 2-(2-アミノエトキシ)エタノール (400  $\mu$ l) のジオキサン (1.5 ml) 溶液を封管中 120℃ にて 3 日間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、30%メタノール/塩化メチレンの溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (85 mg, 0.175 mmol, 35%) を無色油状物質として得た。

## 【0999】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.11 (1H, br s), 3.53 (2H, q,  $J=5.3$  Hz), 3.61 (2H, t,  $J=4.4$  Hz), 3.70 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.72-3.80 (2H, m), 4.95 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 5.97 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.80-7.03 (2H, s), 7.08-7.17 (1H, m),

7. 18-7. 30 (4H, m), 8. 03 (1H, s).

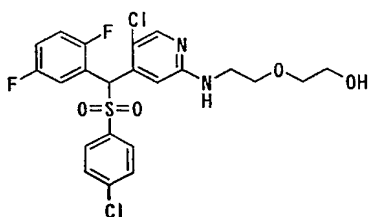
MS (m/z): 484 (M<sup>+</sup>).

【1000】

実施例 183: 2-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]エトキシ]エタノール

【1001】

【化227】



【1002】

2-[2-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]エトキシ]エタノール (80 mg, 0.155 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に氷冷にて 30% 過酸化水素水 (3 ml) および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (32 mg) を加えた。反応液を室温にて 24 時間攪拌後、メタノールを減圧にて留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=2:3) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (70 mg, 0.135 mmol, 87%) をアモルファス状物質として得た。得られたアモルファス状物質をエーテル-ヘキサンにて固体化し、ろ過後、標記化合物 (55 mg) を白色粉末として得た。

【1003】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.11 (1H, brs), 3.55-3.63 (2H, m), 3.66 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.7

4 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 3.78-3.85 (2H, m), 5.03-5.13 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.89-6.97 (1H, m), 6.98-7.08 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.45 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.48-7.56 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, s).

mp: 113-115°C.

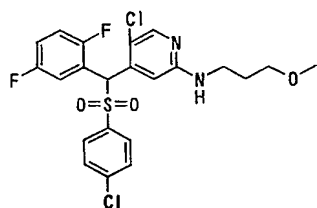
元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}$ : 理論値: C, 51.07; H, 3.90; N, 5.41; Cl, 13.70; F, 7.34; S, 6.20. 実測値: C, 50.81; H, 3.83; N, 5.49; Cl, 13.64; F, 7.46; S, 6.34.

#### 【1004】

実施例184: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[(3-メトキシプロピル)アミノ]ピリジン

#### 【1005】

#### 【化228】



#### 【1006】

実施例54で得た2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (216mg, 0.518mmol) および3-メトキシプロピルアミン (200 $\mu$ l) のジオキサン (1.5ml) 溶液を封管中120°Cにて3日間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=3:1) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、淡黄色油状物質 (101mg) を得た。

得られた淡黄色油状物質 (101mg) のメタノール (6ml) 溶液に氷冷に

て30%過酸化水素水(3ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(41mg)を加えた。反応液を室温にて16時間攪拌後、メタノールを減圧にて留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(=3:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(90mg, 0.180mmol, 35%)を白色固体として得た。得られた固体をエーテル-ヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(64mg)を白色粉末として得た。

## 【1007】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.87-1.98 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.46 (2H, q,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 5.09 (1H, br t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 6.13 (1H, s), 6.88-6.96 (1H, m), 6.98-7.08 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.43 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.50-7.57 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, s).

mp: 146-148°C.

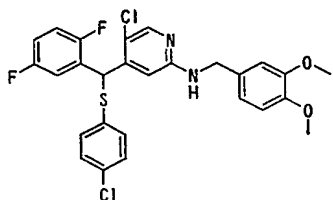
元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}$ : 理論値: C, 52.70; H, 4.02; N, 5.59; Cl, 14.14; F, 7.58; S, 6.40. 実測値: C, 52.72; H, 3.95; N, 5.78; Cl, 14.14; F, 7.75; S, 6.54.

## 【1008】

実施例185: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン

## 【1009】

## 【化 229】



## 【1010】

実施例 54 で得た 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (218 mg, 0.523 mmol) および 3, 4-ジメトキシベンジルアミン (400  $\mu$ l) のジオキサン (1.5 ml) 溶液を封管中 120℃ にて 3 日間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (=4:1) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (140 mg, 0.256 mmol, 49%) をアモルファス状物質として得た。

## 【1011】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.42 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 4.99 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 5.95 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.80–7.02 (6H, m), 7.12–7.21 (4H, m), 8.05 (1H, s).

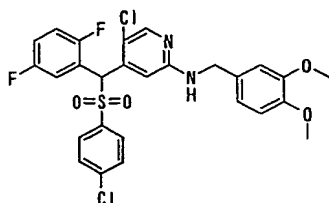
MS  $m/z$ : 547 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【1012】

実施例 186: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3, 4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン

## 【1013】

## 【化 230】



## 【1014】

5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン(131mg, 0.239mmol)のメタノール(6ml)溶液に氷冷にて30%過酸化水素水(3ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(31mg)を加えた。反応液を室温にて16時間攪拌後、メタノールを減圧にて留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、35%酢酸エチル/ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(75mg, 0.129mmol, 54%)を白色固体として得た。得られた白色固体をエーテル-ヘキサンにて洗浄後、ろ過し、標記化合物を白色粉末として得た。

## 【1015】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.89 (6H, s), 4.48-4.51 (2H, m), 5.08-5.15 (1H, m), 6.12 (1H, s), 6.85-7.05 (5H, m), 7.24 (1H, s), 7.28-7.35 (1H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, s).

mp: 204-206°C.

元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}$ : 理論値: C, 55.97; H, 3.83; N, 4.83; Cl, 12.24; F, 6.56; S, 5.53. 実測値: C, 56.05; H, 3.82; N, 4.87; Cl, 12.30; F, 6.6

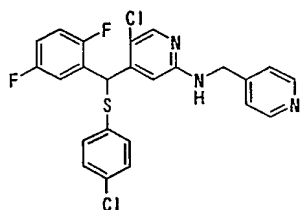
0; S, 5. 73.

【1016】

実施例 187: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]ピリジン

【1017】

【化 231】



【1018】

実施例 54 で得た 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (229 mg, 0.550 mmol) および 4-アミノメチルピリジン (200  $\mu$ l) のジオキサン (1.5 ml) 溶液を封管中 120℃ にて 3 日間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=1:3) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (37 mg, 0.076 mmol, 14%) をアモルファス状物質として得た。

【1019】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.55 (2H, d,  $J=6.1$  Hz), 5.06 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 5.94 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.90-7.09 (3H, m), 7.13-7.30 (6H, m), 8.05 (1H, s), 8.55 (2H, d,  $J=6.1$  Hz).  
 $\text{MSm/z}$ : 488 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

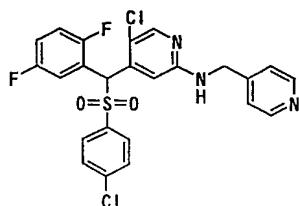
【1020】

実施例 188: 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]

1. ピリジン

【1021】

【化232】



【1022】

5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]ピリジン(35 mg, 0.072 mmol)のメタノール(2 ml)溶液に氷冷にて30%過酸化水素水(3 ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(23 mg)を加えた。反応液を室温にて22時間攪拌後、メタノールを減圧にて留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:30)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し淡黄色固体を得た。得られた淡黄色固体をエーテル-ヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(16 mg, 0.031 mmol, 43%)を白色粉末として得た。

【1023】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.63 (2H, dd,  $J=6.1, 2.9$  Hz), 5.20 (1H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.11 (1H, s), 6.87-6.95 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.30 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.02 (1H, s), 8.59 (2H, d,  $J=6.0$  Hz).



mp : 141-142℃.

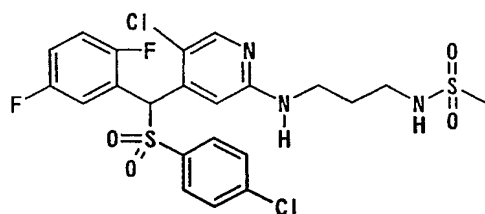
FAB-MS : 520.0465 ( $C_{24}H_{18}O_2N_3Cl_2F_2S$ として、計算値 : 520.0461).

【1024】

実施例189 : N-[3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピル]メタンスルホンアミド

【1025】

【化233】



【1026】

実施例173で得たN-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]プロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 (60mg, 0.107mmol) の塩化メチレン溶液 (5.0ml) にトリエチルアミン (70μl, 0.05mmol)、メタンスルホニル=クロリド (10μl, 0.13mmol) を加えて20分間攪拌した。反応液にエーテル (50ml) を加えた後に、水、飽和食塩水で洗浄して乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製し、標記化合物 (60mg, 99%) を得た。これをエタノール中で結晶化して、白色固体 (46mg) を得た。

【1027】

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.86 (2H, quint,  $J=6.0$ Hz), 2.95 (3H, s), 3.21 (2H, q,  $J=6.0$ Hz), 3.55 (2H, q,  $J=6.0$ Hz), 4.99 (1H, br), 5.65 (1H, br), 6.11 (1H, s), 6.91 (1H, m), 7.03 (

1 H, m), 7.29 (1 H, s), 7.44 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.49 (1 H, m), 7.60 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.00 (1 H, s).

mp: 138–139°C.

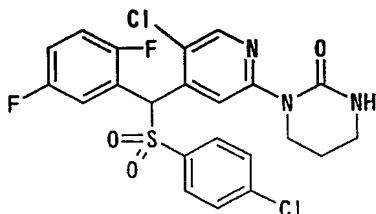
元素分析:  $C_{22}H_{21}Cl_2F_2N_3O_4S_2$ : 理論値: C, 46.81; H, 3.75; N, 7.44; S, 11.36; F, 6.73; Cl, 12.56; 実測値: C, 46.81; H, 3.72; N, 7.43; S, 11.39; F, 6.80; Cl, 12.41.

### 【1028】

実施例 190: 1-「5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル」テトラヒドロピリミジン-2-オン

### 【1029】

### 【化234】



### 【1030】

実施例 173 で得た N-「5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル」プロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩 (51 mg, 0.091 mmol) の塩化メチレン溶液 (5.0 ml) にトリエチルアミン (51  $\mu$ l, 0.36 mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (16.2 mg, 0.10 mmol) を加えて 17 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (80 ml) を加えた後に、水、飽和食塩水で洗浄して乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得た残渣をジメチルホルムアミド (1.0 ml) に溶解して炭酸カリウム (27.2 mg, 0.2 mmol) を加えて 50°C で 24 時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後に水を加えた。酢酸エ

チル (60 ml) にて希釈した後に有機層を分取して、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) で精製して、標記化合物 (15 mg, 99%) を白色固体として得た。

## 【1031】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.12 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.99 (2H, m), 5.22 (1H, br), 6.26 (1H, s), 6.96 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.43 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, m), 7.76 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.93 (1H, s).

$\text{MSm/z}$ : 512 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

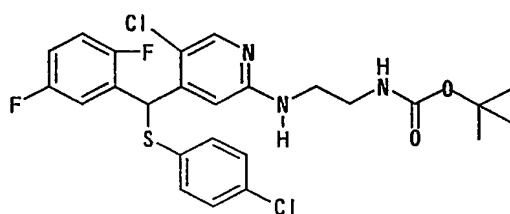
mp:  $> 230^\circ\text{C}$ .

## 【1032】

実施例 191: 2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エチルカルバミン酸 t-ブチル

## 【1033】

【化 235】



## 【1034】

実施例 54 で得た 2, 5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (610 mg, 1.46 mmol) と (2-アミノエチル)カルバミン酸 t-ブチル (700 mg, 4.38 mmol) の 1, 4-ジオキサン (6.0 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下  $120^\circ\text{C}$  で 4 日間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカ

ゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）により精製して、標記化合物（176mg, 22%）を油状物質として得た。

【1035】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 3.36 (2H, m), 3.42 (2H, m), 5.01 (1H, br), 5.12 (1H, br), 5.95 (1H, s), 6.90–7.04 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.21 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, s).

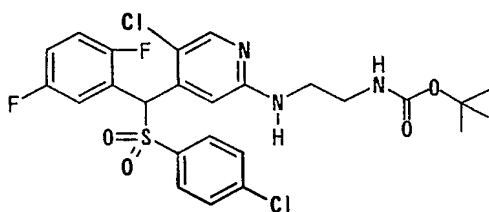
$\text{MS m/z}$ : 540 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

【1036】

実施例192: 2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エチルカルバミン酸t-ブチル

【1037】

【化236】



【1038】

2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エチルカルバミン酸t-ブチル（176mg, 0.32mmol）のメタノール（6ml）溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物（30mg）を加え、30%過酸化水素水（3ml）を加えて、20時間攪拌した。酢酸エチル（80ml）で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）により精製して標記化合物（148mg, 81%）を油状物質として得た。

## 【1039】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 3.39 (2H, m), 3.49 (2H, m), 5.03 (1H, br), 5.29 (1H, br), 6.12 (1H, s), 6.91 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.43 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, s).

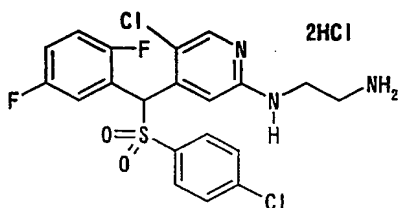
$\text{MS m/z}$ : 572 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

## 【1040】

実施例193: N-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]エタン-1,2-ジアミン二塩酸塩

## 【1041】

## 【化237】



## 【1042】

2-[[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)-(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]エチルカルバミン酸t-ブチル (146mg, 0.25mmol) に20%塩酸-メタノール溶液 (1ml) を加えて1時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮して得た残渣をエタノールから結晶化して標記化合物 (106mg, 76%) を得た。

## 【1043】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.99 (2H, m), 3.51 (2H, m), 6.17 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.52 (1H, m), 7.69 (2H,

d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, s).

mp: 163–166°C.

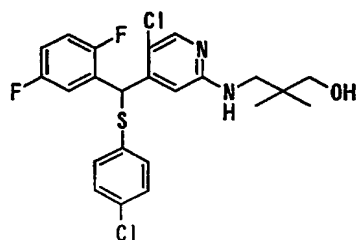
元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : 理論値: C, 43.34; H, 3.64; N, 7.58; S, 5.78; Cl, 25.59; F, 6.86. 実測値: C, 43.32; H, 3.55; N, 7.67; S, 5.83; Cl, 25.84; F, 6.87.

#### 【1044】

実施例 194: 3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]-2,2-ジメチルプロパン-1-オール

#### 【1045】

#### 【化238】



#### 【1046】

実施例 54 で得た 2,5-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン (191 mg, 0.458 mmol) および 3-アミノ-2,2-ジメチルプロパン-1-オール (515 mg, 5.00 mmol) のジオキサン (1.5 ml) 溶液を封管中 120°C にて 3 日間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (= 3:1) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (199 mg, 0.412 mmol, 90%) をアモルファス状物質として得た。

## 【1047】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (6H, s), 3.12–3.28 (4H, m), 4.73 (1H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 4.87 (1H, brs), 5.92 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.92–7.07 (2H, m), 7.16–7.32 (5H, m), 7.96 (1H, m)

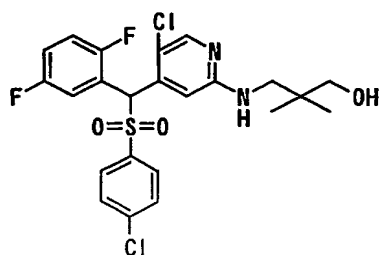
MS  $m/z$ : 483 ( $\text{M}^++\text{H}$ ).

## 【1048】

実施例 195: 3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]-2,2-ジメチルプロパン-1-オール

## 【1049】

## 【化239】



## 【1050】

3-[5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルチオ)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]-2,2-ジメチルプロパン-1-オール (188 mg, 0.389 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に氷冷にて 30% 過酸化水素水 (3 ml) および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (35 mg) を加えた。反応液を室温にて 13 時間攪拌後、メタノールを減圧にて留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (=3:1) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し白色固体を得た。得られた白色固体をエーテル-ヘキサンにて固

体化し、洗浄後、ろ取し、標記化合物 (156 mg, 0.303 mmol, 78%) を白色粉末として得た。

【1051】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, s), 0.95 (3H, s), 3.20 (2H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.27 (2H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.68 (1H, br s), 4.94 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 6.09 (1H, s), 6.86–6.95 (1H, m), 7.00–7.09 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.40–7.52 (3H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, s).

mp: 176–178°C

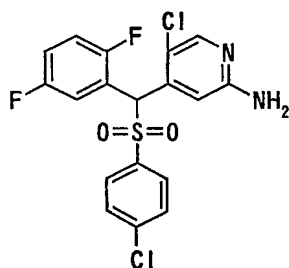
元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}$ : C, 53.60; H, 4.30; N, 5.44; Cl, 13.76; F, 7.37; S, 6.22. 実測値: C, 53.50; H, 4.26; N, 5.44; Cl, 13.78; F, 7.31; S, 6.30.

【1052】

実施例 196: 2-アミノ-5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]ピリジン

【1053】

【化240】



【1054】

実施例 186 で得た 5-クロロ-4-[(4-クロロフェニルスルホニル)(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-2-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリジン (43 mg, 0.074 mmol) のアセトニトリル (4 ml)



／水 (1 ml) 混合溶液に氷冷にて硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (100 mg) を加え 1.5 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、標記化合物 (12 mg, 0.028 mmol, 38%) を淡黄白色粉末として得た。

【1055】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.65 (2H, brs), 6.13 (1H, s), 6.89–6.98 (1H, m), 7.00–7.09 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.44 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.49–7.57 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, s).

mp: 147–150°C.

MS  $m/z$ : 429 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

【1056】

試験例

$\beta$ アミロイド蛋白の産生・分泌の阻害物質を検出するための細胞系スクリーニング

化合物の  $\beta$ アミロイド蛋白生成阻害活性は、ヒトグリオーマ細胞 (H4細胞) にヒト野生型  $\beta$ アミロイド蛋白前駆体蛋白遺伝子である APP751 遺伝子を導入した E35細胞を用いて、培養液中に分泌される  $\beta$ アミロイド蛋白 ( $\text{A}\beta$ ) の量をサンドイッチ型の酵素結合免疫吸着 (エライザ) 法で定量することにより測定した。

96穴プレートに、E35細胞を非働化した10%牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地中に播種した。5%の二酸化炭素で平衡に保たれた37°Cのインキュベーター内で培養し、播種から24時間後にDMSO溶液に溶解した化合物を添加した。化合物溶液は添加時に培養液中のDMSO濃度が0.05%となるように調製した。さらに24時間培養後に培養上清を回収し、 $\text{A}\beta$ 25–35をエピトープとするモノクローナル抗体25–1を固相化した96穴エライザ

用プレートに加え、4℃で16-20時間インキュベーションした。これをリン酸バッファー (pH 7.4) で洗浄した後、ビオチン標識したA $\beta$ 1-8をエпитープとするモノクローナル抗体MA32-40を加え、4℃で2時間静置した。これにアルカリフォスファターゼを結合したストレプトアビジンを加え、ブルーフォス (Blue Phos: KPL社) で、発色させ吸光度を測定した。別途作成した検量線から培養上清に含まれるA $\beta$ 量を定量した。化合物非添加の対照細胞と比較して50%阻害濃度 (EC50値) を算出した。

【1057】

一方、H4細胞に化合物を添加して72時間後にアラマブルー (alar Blue; バイオソース (BIOSOURCE) 社) を用いて発色させ、色素濃度を測定し、対照細胞の80%以下となる濃度を細胞毒性発現濃度とした。EC50に対して細胞毒性発現濃度が乖離している化合物を活性がある化合物と判断した。

本発明の化合物 (1) を上記アッセイ方法により評価した結果を表1に示す。EC50が50 nM以下の化合物を+++、50 nM~500 nMの化合物を++、500 nM~5  $\mu$ Mの化合物を+とした。

【1058】

【表 1】

化合物	活性
実施例 1	++
実施例 1 9	++
実施例 2 0	++
実施例 2 3 (化合物 A)	+++
実施例 4 2	++
実施例 4 3	++
実施例 4 6	++
実施例 5 5	+++
実施例 5 6	+++
実施例 5 7	+++
実施例 5 9	+++
実施例 6 1	+++
実施例 8 2	++
実施例 8 4	++
実施例 1 0 9	+++
実施例 1 1 1	+++
実施例 1 1 4	+++
実施例 1 1 6	+++

【1059】

## 【発明の効果】

一般式 (1) で示される化合物、その塩、その N-オキシド、その S-オキシド、並びにそれらいずれかの溶媒和物は  $\beta$  アミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する作用を有する。従って、医薬的に種々の疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症又はアミロイド沈着に関係する他の疾患の予防、治療に有効である。

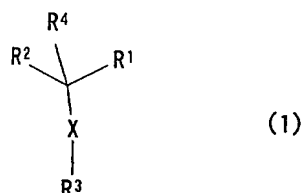
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】  $\beta$  アミロイド蛋白の産生分泌を阻害する化合物の提供。

【解決手段】 一般式 (1)

【化1】



(式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、 $R^2$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、 $R^3$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、 $R^4$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示し、 $X$ は $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示す。)

で表される化合物、そのN-オキシド、そのS-オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物、及びこれを含有する医薬。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-187796
受付番号	50301090706
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成15年 7月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 6月30日



特願 2003-187796

ページ： 1/E

出願人履歴情報

識別番号 [000002831]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都中央区日本橋3丁目14番10号  
氏名 第一製薬株式会社